

AN 1992-358761 [44] WPIX

DNC C1992-159248

TI Use of new and known phenyl-sulphonyl-amino-pyrimidine derivs. - as endothelin antagonists for treating hypertonia, ischaemia, vasospasm, angina pectoris, etc..

DC B03

IN BURRI, K; CLOZEL, M; FISCHLI, W; HIRTH, G; LOFFLER, B M; RAMUZ, H; LOEFFLER, B M; BURRL, K; FISCHLL, W

PA (HOFF) HOFFMANN LA ROCHE & CO AG F; (HOFF) HOFFMANN LA ROCHE AG; (HOFF) HOFFMANN LA ROCHE INC

CYC 31

PI EP 510526 A1 19921028 (199244)* GE 37<--

R: AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU MC NL PT SE

AU 9214976 A 19921029 (199251)

NO 9201609 A 19921026 (199252)

CA 2067288 A 19921026 (199303)

FI 9201850 A 19921026 (199304)

HU 61289 T 19921230 (199306)

ZA 9202832 A 19930127 (199310) 73

JP 05155864 A 19930622 (199329) 34

US 5270313 A 19931214 (199350) 22

JP 06070021 B2 19940907 (199434) 34

AU 652238 B 19940818 (199435)

NZ 242396 A 19941222 (199505)

TW 270116 A 19960211 (199621)

IL 101650 A 19961016 (199648)

EP 510526 B1 19961204 (199702) GE 38<--

R: AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU MC NL PT SE

DE 59207601 G 19970116 (199708)

ES 2096673 T3 19970316 (199718)

NO 300874 B1 19970811 (199739)

RU 2083567 C1 19970710 (199809) 25

PH 29406 A 19960115 (199907)

KR 238366 B1 20000201 (200118)

IE 81631 B 20010321 (200119)

ADT EP 510526 A1 EP 1992-106602 19920416; AU 9214976 A AU 1992-14976 19920416;

NO 9201609 A NO 1992-1609 19920424; CA 2067288 A CA 1992-2067288 19920427;

FI 9201850 A FI 1992-1850 19920424; HU 61289 T HU 1992-1329 19920421; ZA

9202832 A ZA 1992-2832 19920416; JP 05155864 A JP 1992-126708 19920421; US

5270313 A US 1992-869274 19920415; JP 06070021 B2 JP 1992-126708 19920421;

AU 652238 B AU 1992-14976 19920416; NZ 242396 A NZ 1992-242396 19920416;

TW 270116 A TW 1992-102725 19920409; IL 101650 A IL 1992-101650 19920420;

EP 510526 B1 EP 1992-106602 19920416; DE 59207601 G DE 1992-507601

19920416, EP 1992-106602 19920416; ES 2096673 T3 EP 1992-106602 19920416;

NO 300874 B1 NO 1992-1609 19920424; RU 2083567 C1 SU 1992-5011295

19920131; PH 29406 A PH 1992-44258 19920424; KR 238366 B1 KR 1992-7084

19920424; IE 81631 B IE 1992-1341 19920424

FDT JP 06070021 B2 Based on JP 05155864; AU 652238 B Previous Publ. AU

9214976; DE 59207601 G Based on EP 510526; ES 2096673 T3 Based on EP

510526; NO 300874 B1 Previous Publ. NO 9201609

PRAI CH 1991-1242 19910425; CH 1992-343 19920206

AN 1992-358761 [44] WPIX

AB EP 510526 A UPAB: 19931116

Use of phenylsulphonylamino-pyrimidine derivs. of formula (I), or salts of (I), as active agents in the preparation of medicaments for treatment of circulation disorders, especially hypertension, ischaemia, vasospasms and angina pectoris, is new. In (I), R1= H, lower alkyl, lower alkoxy, lower alkylthio, halo or CF3; R2= H, halo, CF3, lower alkoxy or hydroxy-lower alkoxy; R3= H, OH, halo, alkylthio, cycloalkyl, hydroxy-lower alkyl, hydroxy-lower alkyl,

hydroxyimine lower alkyl, lower alkenyl, oxo-lower-alkyl, CF₃, CF₃O, lower alkoxy, lower alkoxy-lower alkoxy or aryl-lower alkoxy; or R₂+R₃= butadienyl; R₄= H, lower alkyl, aryl or heteroaryl; R₅= H, lower alkanoyl, benzoyl, heterocyclcyl-carbonyl or tetrahydropyran-2-yl; R₆= a gp. of formula (i) or (ii) (where R₇= H, NO₂ or lower alkoxy; R₈= H, halo, lower alkyl, lower alkoxy, lower alkylthio, NO₂, OH, NH₂ or CF₃; or R₇+R₈= butadienyl; R₉= H, halo, CF₃, lower alkyl, lower alkoxy or lower alkylthio; R₁₀= H, halo, lower alkyl, lower alkoxy or lower alkylthio); X, Y= O, S or NH; n= 2, 3 or 4.

(I) are new; (a) when R₆ is a gp. of formula (ii), R₉ is halo, lower alkoxy, lower alkylthio or CF₃, and R₁₀ is H or lower alkoxy, and (b) when R₆ is a gp. of formula (i) and R₈ is not OH, NH₂ or CF₃.

USE - (I) are endothelin antagonists and are useful in treatment of, e.g. hypertension, coronary insufficiency, renal insufficiency, ischaemia, cerebral infarct, migraine, atherosclerosis, gastric and duodenal ulcers, inflammation, shock, glomerulonephritis, renal colic, glaucoma, asthma and in treatment and prophylaxis of diabetic complications and complications resulting from admin. of cyclosporins. Known (I) (see DE1545944) are useful in reducing blood pressure. Admin. is oral, rectal or parenteral, in doses of 0.1-100 mg/kg/day Dwg.0/0

ABEQ US 5270313 A UPAB: 19940203

Sulphonamide derivs. of formula (I) and their salts are new; R₁ is H, lower alkyl, lower alkoxy, lower alkylthio, halo or CF₃; R₂ is H, halo, lower alkoxy, hydroxy-lower alkoxy or CF₃; R₃ is H, OH, halo, alkylthio, cycloalkyl, lower alkyl, hydroxy-lower alkyl, hydroxy-lower alkoxy, hydroximino-lower alkyl, lower alkenyl, oxo-lower alkyl, CF₃, OCF₃, lower alkoxy, lower alkoxy-lower alkoxy or aryl-lower alkoxy; aryl is phenyl opt. substd. by halo, lower alkyl or lower alkoxy; or R₂ with R₃ form butadienyl; R₄ is H, lower alkyl, phenyl opt. substd. by halo, lower alkyl or lower alkoxy, pyrimidinyl, pyridyl, pyrazinyl, pyridazinyl and thienyl; R₅ is H, lower alkanoyl, benzoyl, 2-pyridylcarbonyl, 3-pyridylcarbonyl, 4-pyridylcarbonyl, 3-methylisoxazol-5-yl-carbonyl, 2-furoyl, 3-furoyl, 2-thenoyl, 3-thenoyl or tetrahydropyran-2-yl; R₆ is a gp. of formula (i); R₁₁ is halo, lower alkoxy, lower alkylthio or CF₃; R₁₂ is H or lower alkoxy; X and Y are independently O, S or NH; n is 2, 3 or 4. Use of (I) to treat circulatory disorders is claimed where R₅ may also be a gp. (ii) in which R₇ is H, lower alkoxy or nitro; R₈ is H, halo, lower alkyl, lower alkoxy, lower alkyl; thio, nitro, OH, amino or CF₃; or R₇ with R₈ form butadienyl; R₉ is H, halo, lower alkyl, lower alkoxy, lower alkylthio or CF₃; R₁₀ is H, halo, lower alkyl, lower alkoxy or lower alkylthio. USE/ADVANTAGE - (I) are used to treat esp. hypertension, ischemia, vasospasms and angina pectoris.

Dwg.0/0

ABEQ EP 510526 B UPAB: 19970108

The use of compounds of the formula (I); wherein R₁ signifies hydrogen, lower-alkyl, lower-alkoxy, lower-alkylthio, halogen or trifluoromethyl, R₂ signifies hydrogen, halogen, lower-alkoxy, hydroxy-lower-alkoxy or trifluoromethyl; and R₃ signifies hydrogen, hydroxy, halogen, alkylthio, cycloalkyl, hydroxy-lower-alkyl, hydroxy-lower-alkoxy, hydroximino-lower-alkyl lower-alkenyl, oxo-lower-alkyl, trifluoromethyl, trifluoromethoxy, lower-alkoxy, lower-alkoxy-lower-alkoxy or aryl-lower-alkoxy; R₂ and R₃ together signify butadienyl; R₄ signifies hydrogen, lower-alkyl aryl or heteroaryl, R₅ signifies hydrogen, lower-alkanoyl, benzoyl, heterocyclcyl-carbonyl or tetrahydropyran-2-yl; R₆ signifies a residue of the formula (a)-(b); R₇ signifies hydrogen, lower-alkoxy or nitro; and R₈ signifies hydrogen, halogen, lower-alkyl, lower-alkoxy, lower-alkylthio, nitro, hydroxy, amino, or trifluoromethyl; R₇ and R₈ together signify butadienyl; R₉ signifies hydrogen, halogen, lower-alkyl, lower-alkoxy, lower-alkylthio or trifluoromethyl; R₁₀ signifies hydrogen, halogen, lower-alkyl lower-alkoxy or lower-alkylthio; X and Y each independently signify O, S or NH; and n signifies 2, 3, or 4; whereby "lower" denotes residues with 1-7C atoms; and salts thereof as active ingredients for the manufacture of medicaments for the treatment of circulatory disorders, especially hypertension, ischemia, vasospasms and angina pectoris. Dwg.0/0



Europäisches Patentamt
European Patent Office
Office européen des brevets



Veröffentlichungsnummer: **0 510 526 A1**

12

EUROPÄISCHE PATENTANMELDUNG

21 Anmeldenummer: **92106602.3**

51 Int. Cl.⁵: **C07D 239/46, C07D 239/42,
C07D 405/12, A61K 31/505**

22 Anmeldetag: **16.04.92**

30 Priorität: **25.04.91 CH 1242/91
06.02.92 CH 343/92**

43 Veröffentlichungstag der Anmeldung:
28.10.92 Patentblatt 92/44

84 Benannte Vertragsstaaten:
**AT BE CH DE DK ES FR GB GR IT LI LU MC
NL PT SE**

71 Anmelder: **F.HOFFMANN-LA ROCHE & CO.
AKTIENGESELLSCHAFT
Postfach 3255
CH-4002 Basel(CH)**

72 Erfinder: **Burri, Kaspar
47 Höhenweg
Ch-4102 Binningen(CH)
Erfinder: Clozel, Martine
11 Rue Oberlin
F-68300 St. Louis(FR)
Erfinder: Fischli, Walter
53 Burgfelderweg
Ch-4123 Allschwil(CH)
Erfinder: Hirth, Georges
7, rue de l'ancre
F-68330 Huningue(FR)
Erfinder: Löffler, Bernd Michael
21 Seilhof
W-7813 Oberrimsingen(DE)
Erfinder: Ramuz, Henri
3 Rheinparkstrasse
CH-4127 Birsfelden(CH)**

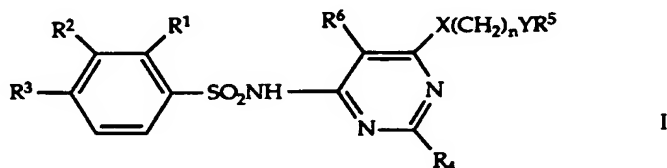
74 Vertreter: **Grossner, Lutz, Dr. et al
Grenzacher Strasse 124 Postfach 3255
CH-4002 Basel(CH)**

54 Verwendung von Sulfonamiden als Heilmittel und neue Sulfonamide.

57 Sulfonamide der Formel I, in der die Symbole R¹-R⁵, X, Y und n die in der Beschreibung angegebene Bedeutung haben und die zum Teil neue Verbindungen sind, und Salze davon können als Wirkstoff bei der Herstellung von Heilmitteln zur Behandlung von Kreislauferkrankungen, insbesondere Hypertonie, Ischämie, Vasospasmen und Angina pectoris Anwendung finden.

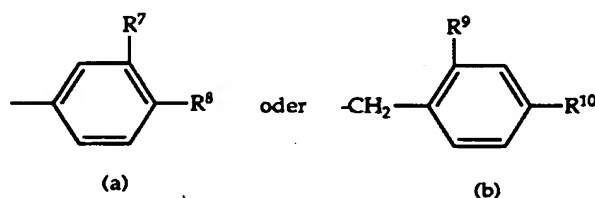
EP 0 510 526 A1

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Sulfonamiden als Heilmittel und neue Sulfonamide. Insbesondere betrifft die Erfindung die Verwendung von Verbindungen der Formel



worin

- 15
- R¹ Wasserstoff, nieder-Alkyl, nieder-Alkoxy, nieder-Alkylthio, Halogen oder Trifluormethyl;
R² Wasserstoff, Halogen, nieder-Alkoxy, Hydroxy-nieder-alkoxy oder Trifluormethyl;
R³ Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Alkylthio, Cycloalkyl, Hydroxynieder-alkyl, Hydroxy-nieder-alkoxy, Hydroximino-nieder-alkyl, nieder-Alkenyl, Oxo-nieder-alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, nieder-Alkoxy, nieder-Alkoxy-nieder-alkoxy oder Arylnieder-alkoxy;
R² und R³ zusammen Butadienyl;
20 R⁴ Wasserstoff, nieder-Alkyl, Aryl oder Heteroaryl;
R⁵ Wasserstoff, nieder-Alkanoyl, Benzoyl, Heterocycl-yl-carbonyl oder Tetrahydropyran-2-yl;
R⁶ einen Rest der Formel



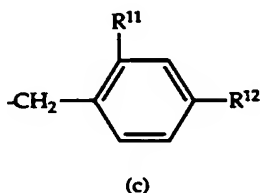
- 35
- R⁷ Wasserstoff, nieder-Alkoxy oder Nitro;
R⁸ Wasserstoff, Halogen, nieder-Alkyl, nieder-Alkoxy, nieder-Alkylthio, Nitro, Hydroxy, Amino oder Trifluormethyl;
R⁷ und R⁸ zusammen Butadienyl;
R⁹ Wasserstoff, Halogen, nieder-Alkyl, nieder-Alkoxy, nieder-Alkylthio, oder Trifluormethyl;
R¹⁰ Wasserstoff, Halogen, nieder-Alkyl, nieder-Alkoxy oder nieder-Alkylthio;
X und Y unabhängig voneinander O, S oder NH; und
40 n 2,3 oder 4 bedeuten;

und Salze davon als Wirkstoffe bei der Herstellung von Heilmitteln zur Behandlung von Kreislauferkrankungen, insbesondere Hypertonie, Ischämie, Vasospasmen und Angina pectoris.

Der hier verwendete Ausdruck "nieder" bezeichnet Gruppen mit 1-7 C-Atomen, vorzugsweise 1-4 C-Atomen. Alkyl-, Alkoxy-, Alkylthio- und Alkenylgruppen sowie Alkylgruppen als Bestandteile von Alkanoylgruppen können geradkettig oder verzweigt sein. Beispiele solcher Alkylgruppen sind Methyl, Aethyl, Propyl, Isopropyl, Butyl, sek. und tert. Butyl. Beispiele von Alkenylgruppen sind Vinyl und Allyl. Aryl-nieder-alkoxy ist beispielsweise Benzyloxy. Halogen bezeichnet Fluor, Chlor, Brom und Jod, wobei Chlor bevorzugt ist. Beispiele von Arylresten sind Phenyl- und substituierte Phenylreste, wobei als Substituenten insbesondere Halogen, Alkyl und Alkoxy in Betracht kommen. Beispiele von Heteroarylresten sind insbesondere monocyclische 5- und 6-gliedrige heteroaromatische Reste mit Stickstoff oder Schwefel als Heteroatom, wie Pyrimidinyl, Pyridyl, Pyrazinyl, Pyridazinyl und Thienyl. Heterocycl-yl-carbonylreste sind z.B. 2-, 3- oder 4-Pyridylcarbonyl, 3-Methylisoxazol-5-ylcarbonyl, 2- oder 3-Furoyl, und 2- oder 3-Thenoyl.

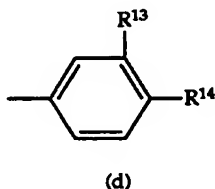
Aus der Patentpublikation DE 1 545 944 sind Sulfonamide bekannt, die unter die oben angegebene Formel I fallen. Diese bekannten Sulfonamide wirken blutzuckersenkend. Ueberraschend wurde nun gefunden, dass die Verbindungen der oben angegebenen Formel I Hemmstoffe für Endothelin-Rezeptoren sind. Die Verbindungen der Formel I können daher zur Behandlung von Erkrankungen, die mit Endothelin-Aktivitäten assoziiert sind, insbesondere Kreislauferkrankungen, wie Hypertonie, Ischämie, Vasospasmen und Angina pectoris verwendet werden.

Eine bevorzugte Gruppe von Verbindungen innerhalb der Formel I sind diejenigen, worin R⁶ einen Rest der Formel



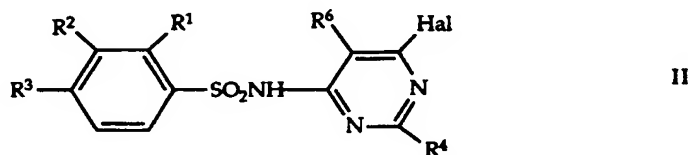
darstellt, und R¹¹ Halogen, nieder-Alkoxy, nieder-Alkylthio oder Trifluormethyl; und R¹² Wasserstoff oder nieder-Alkoxy bedeuten und R¹-R⁵, X, Y und n die oben angegebene Bedeutung haben.

Eine weitere bevorzugte Gruppe von Verbindungen innerhalb der Formel I sind diejenigen, worin R⁵ einen Rest der Formel

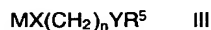


darstellt, und R¹³ Wasserstoff, nieder-Alkoxy oder Nitro; und R¹⁴ Wasserstoff, Halogen, nieder-Alkyl; nieder-Alkoxy, nieder-Alkylthio oder Nitro bedeuten, oder R¹³ und R¹⁴ gemeinsam Butadienyl bedeuten, und R¹-R⁵, X, Y und n die oben angegebene Bedeutung haben.

Die Verbindungen der Formel I können dadurch hergestellt werden, dass man eine Verbindung der Formel



worin R¹, R², R³, R⁴ und R⁶ die oben genannte Bedeutung haben und Hal Halogen ist, mit einer Verbindung der Formel



worin X, Y, n und R⁵ die oben genannte Bedeutung haben, und M ein Alkalimetall darstellt, umsetzt, und gegebenenfalls in der erhaltenen Verbindung der Formel I anwesende Substituenten abwandelt und/oder die erhaltene Verbindung der Formel I in ein Salz überführt.

In einer bevorzugten Ausführungsform des Verfahrens geht man von Verbindungen der Formeln II oder V aus, in denen R⁵ einen der oben definierten Reste (c) oder (d) darstellt.

Die Umsetzung einer Verbindung der Formel II mit einer Verbindung der Formel III wird zweckmässig unter Verwendung des der Verbindung III zugrundeliegenden Glykols durchgeführt, also z.B. in Aethylenglykol, wenn n = 2 ist. Das Alkalimetall M ist vorzugsweise Natrium. Die Reaktion wird zweckmässig unter Erwärmen, z.B. auf 70-120 °C, vorgenommen. In einer bevorzugten Ausführungsform setzt man als Verbindung der Formel III das Mono-Natriumsalz von Aethylen-, Propylen- oder Butylenglykol ein.

In der so erhaltenen Verbindung der Formel I können darin anwesende Substituenten abgewandelt

werden. Beispielsweise kann eine Hydroxygruppe R^5 verestert oder veräthert werden. Eine Nitrogruppe kann zur Aminogruppe reduziert werden. Eine nieder-Alkenylgruppe R^3 kann z.B. mittels OsO_4 oder $NaJO_4$ zur Carbonylgruppe bzw. zu einer Alkanongruppe oxidiert werden; die so gebildete Carbonylgruppe kann, z.B. mittels Natriumborhydrid, zur Hydroxygruppe reduziert oder mit einer Alkyl-Grignard-Verbindung zu einem entsprechenden tertiären Alkohol umgesetzt oder mit Hydroxylamin in das Oxim übergeführt werden.
5 Diese Umsetzungen können in an sich bekannter Weise vorgenommen werden, wobei eine Hydroxygruppe R^5 zuvor in eine Aethergruppe, z.B. den Tetrahydropyranyläther, oder eine Estergruppe, z.B. das Azetat, umgewandelt wird. Diese Gruppen können gewünschtenfalls wieder in an sich bekannter Weise abgespalten werden; andererseits kann eine Abwandlung einer Hydroxygruppe R^5 durch Veresterung oder Verätherung auch ohne nachfolgende Abwandlung anderer reaktiver Gruppen im Molekül vorgenommen werden.
10 Die Verbindungen der Formel I können in an sich bekannter Weise in Salze, z.B. Alkalisalze wie Na- und K-Salze überführt werden.

Die als Ausgangsmaterial eingesetzten Verbindungen der Formeln II und III können, soweit sie nicht bekannt sind oder ihre Herstellung nachstehend beschrieben ist, in Analogie zu bekannten bzw. den
15 nachstehend beschriebenen Methoden hergestellt werden.

Die Verbindungen der Formel II können gemäss dem nachstehenden Reaktionsschema hergestellt werden:

20

25

30

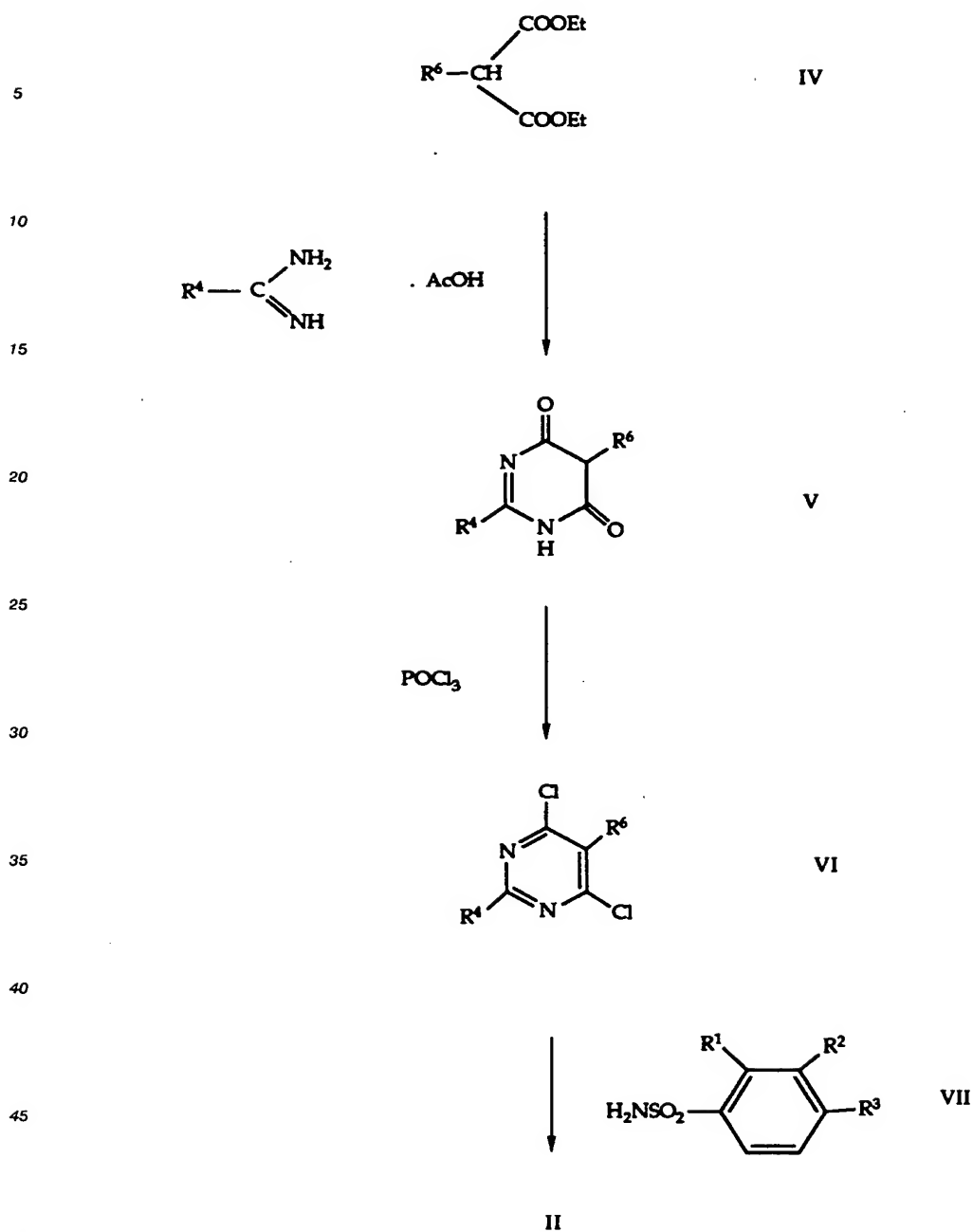
35

40

45

50

55



Kondensation der Verbindung IV mit Formamidinacetat oder einer homologen Verbindung wie Acetamin-
 dinacetat oder -hydrochlorid liefert das Pyrimidindion V. Mit Phosphoroxichlorid erhält man daraus die
 Dichlorverbindung VI, die bei der Umsetzung mit der Verbindung VII die Verbindung II liefert. Alle diese
 55 Umsetzungen sind Standardoperationen und können unter für solche Reaktionen üblichen und dem
 Fachmann geläufigen Bedingungen ausgeführt werden. Die Verbindungen IV, in denen R⁶ einen Rest (a)
 darstellt, können aus entsprechenden Phenylessigsäureestern der Formel R⁶CH₂COOEt durch Umsetzung
 mit Diäthylcarbenat in Gegenwart von Natriumäthylat erhalten werden. Die Verbindungen IV, in denen R⁶

einen Rest (b) darstellt, können durch Knoevenagel-Kondensation von Malonsäurediäthylester mit einem entsprechenden Aldehyd R^6CHO und nachfolgende Hydrierung des Kondensationsprodukts hergestellt werden.

Die Hemmwirkung der Verbindungen der Formel I auf Endothelinrezeptoren kann mit der nachstehend beschriebenen Versuchsanordnungen gezeigt werden:

I: Hemmung der Endothelin-Bindung an Human-Placentamembranen (vgl. Life Sci 44:1429 (1989))

Humanplacenta wird in 5 mM Tris-Puffer, pH 7.4, der 1 mM $MgCl_2$ und 250 mM Sucrose enthält, homogenisiert. Das Homogenisat wird mit 3000 g 15 Minuten bei 4 °C zentrifugiert, der die Plasmamembranfraktion enthaltende Ueberstand mit 72000 g 30 Minuten zentrifugiert und der Bodenkörper mit 75 mM Tris-Puffer, pH 7.4, der 25 mM $MgCl_2$ enthält, gewaschen. Danach wird der aus jeweils 10 g Originalgewebe erhaltene Bodenkörper in 1 ml 75 mM Tris-Puffer pH 7.4, enthaltend 25 mM $MgCl_2$ und 250 mM Sucrose, suspendiert und in 1-ml-Aliquots bei -20 °C eingefroren.

Für den Bindungs-Assay werden die eingefrorenen Membranpräparate aufgetaut und nach 10 Minuten Zentrifugieren mit 25000 g bei 20 °C in Assay-Puffer (50 mM Tris-Puffer, pH 7.4, enthaltend 25 mM $MnCl_2$, 1 mM EDTA und 0,5% Rinderserumalbumin) resuspendiert. 100 μ l dieser Membransuspension, enthaltend 70 μ g Protein, werden mit 50 μ l ^{125}I -Endothelin (spezif. Aktivität 2200 Ci/mMol) in Assay-Puffer (25000 cpm, Endkonzentration 20 pM) und 100 μ l Assay-Puffer, der variierende Konzentrationen der Testverbindung enthält, inkubiert. Die Inkubation wird 2 Stunden bei 20 °C oder 24 Stunden bei 4 °C durchgeführt. Die Trennung von freiem und Membran-gebundenen Radioliganden wird durch Filtration über Glasfaserfilter vorgenommen.

In der Tabelle 1 ist die in dieser Versuchsanordnung ermittelte Hemmwirkung von Verbindungen der Formel I als IC_{50} angegeben, d.h., als Konzentration [μ M] die erforderlich ist, 50% der spezifischen Bindung von ^{125}I -Endothelin zu hemmen.

Tabelle 1

| Verbindung von Beispiel | $IC_{50}[\mu M]$ |
|-------------------------|------------------|
| 1 | 5 |
| 54 | 3 |
| 63 | 1,6 |
| 64 | 2 |
| 66 | 0,5 |
| 83 | 0,7 |
| 84 | 1 |

II. Hemmung Endothelin-induzierter Kontraktionen an isolierten Aortenringen der Ratte

Aus der Thoraxaorta von erwachsenen Wistar-Kyoto-Ratten wurden Ringe von 5 mm Länge herausgeschnitten. Das Endothel wurde durch leichtes Reiben der Innenfläche entfernt. Jeder Ring wurde bei 37 °C in 10 ml Krebs-Henseleit-Lösung unter Begasung mit 95% O_2 und 5% CO_2 in ein isoliertes Bad eingetaucht. Die isometrische Spannung der Ringe wurde gemessen. Die Ringe wurden auf eine Vorspannung von 3 g gedehnt. Nach 10 Minuten Inkubation mit der Testverbindung oder Vehikel wurden kumulative Dosen von Endothelin-1 zugegeben. Die Aktivität der Testverbindung wurde durch Berechnung des Dosisverhältnisses, d.h. der durch 100 μ M Testverbindung induzierten Rechtsverschiebung (Verschiebung zu höheren Werten) der EC_{50} von Endothelin bestimmt, wobei EC_{50} die für eine halbmaximale Kontraktion erforderliche Endothelin-Konzentration bezeichnet. Je grösser dieses Dosisverhältnis ist, desto potenter hemmt die Testverbindung die biologische Wirkung von Endothelin-1. Die EC_{50} von Endothelin in Abwesenheit von Testverbindungen ist 0,3 nM.

Die mit Verbindungen der Formel I so erhaltenen Werte für die Rechtsverschiebung der EC_{50} von Endothelin sind in Tabelle 2 angegeben.

Tabelle 2

| Verbindung von Beispiel | Dosisverhältnis (Rechtsverschiebung) |
|----------------------------|---|
| 1 | 30 |
| 54 | 21 |
| 63 | 23 |
| 64 | 19 |
| 66 | 96 |
| 83 | 86 |
| 84 | 106 |

III. Die Hemmwirkung der Verbindungen der Formel I auf die Vasokonstriktion kann in vivo an der Ratte in der nachstehend beschriebenen Versuchsanordnung beobachtet werden:

Ratten wurden mit Na-Thiobutabarbital (100 mg/kg i.p.) anästhesiert. Ueber die Femoralarterie wurde ein Katheter zur Messung des systemischen arteriellen Blutdrucks und über die Femoralvene ein Katheter in die Vena cava inferior zur Injektion der Testverbindungen gelegt. Eine Dopplersonde wurde um die linke Nierenarterie gelegt und mit einem Doppler-Messgerät verbunden. Durch 45 Minuten langes Abklemmen der linken Nierenarterie am Austrittsort wurde eine renale Ischämie erzeugt. Die Testverbindungen wurden 10 Minuten vor der Einleitung der Ischämie intraarteriell (i.a.) in Dosen von 5 mg/kg oder intravenös (i.v.) in Dosen von 10 mg/kg verabreicht. In Kontrollversuchen war die renale Durchblutung im Vergleich zum präischämischen Wert um 43±4% vermindert.

Die mit zwei Verbindungen der Formel I erhaltenen Messwerte sind in Tabelle 3 angegeben.

Tabelle 3

| Verbindung von Beispiel | % Abnahme der renalen Durchblutung |
|-------------------------|---------------------------------------|
| 1 i.a. | 7 |
| 83 i.v. | 29 |

Die Verbindungen der Formel I können aufgrund ihrer Fähigkeit, die Endothelinbindung zu hemmen, als Mittel zur Behandlung von Erkrankungen verwendet werden, die mit der Vasokonstriktion erhöhenden Vorgängen assoziiert sind. Beispiele solcher Erkrankungen sind Bluthochdruck, Koronarerkrankungen, Herzinsuffizienz, renale und myocardiäre Ischämie, Niereninsuffizienz, Dialyse, cerebrale Ischämie, Hirninfarkt, Migräne, subarachnoidale Hämorrhagie, Raynaud-Syndrom und pulmonärer Hochdruck. Sie können ebenfalls bei Atherosklerose, Verhinderung der Restenosierung nach Ballon-induzierter Gefäßdilatation, Entzündungen, Magen- und Duodenalulcera, Ulcus cruris, Gram-negativer Sepsis, Schock, Glomerulonephritis, Nierenkolik, Glaukom, Asthma, bei der Therapie und Prophylaxe diabetischer Komplikationen und Komplikationen bei der Verabreichung von Cyclosporin, sowie anderen, mit Endothelin-Aktivitäten assoziierten Erkrankungen Anwendung finden.

Die Verbindungen der Formel I können oral, rectal, parenteral, z.B. intravenös, intramuskulär, subcutan, intrathecal oder transdermal; oder sublingual oder als ophthalmologische Zubereitung, oder als Aerosol verabreicht werden. Beispiele von Applikationsformen sind Kapseln, Tabletten, oral verabreichbare Suspensionen oder Lösungen, Suppositorien, Injektionslösungen, Augentropfen, Salben oder Spraylösungen.

Eine bevorzugte Anwendungsform ist die intravenöse, intramuskuläre oder orale Applikation. Die Dosierung, in denen die Verbindungen der Formel I in wirksamen Mengen verabreicht werden, hängen von der Art des spezifischen Wirkstoffs, dem Alter und den Bedürfnissen des Patienten und der Applikationsweise ab. Im allgemeinen kommen Dosierungen von etwa 0,1-100 mg/kg Körpergewicht pro Tag in Betracht. Die Verbindungen der Formel I enthaltenden Präparate können inerte oder auch pharmakodynamisch aktive Zusätze enthalten. Tabletten oder Granulate z.B. können eine Reihe von Bindemitteln, Füllstoffen, Trägersubstanzen oder Verdünnungsmitteln enthalten. Flüssige Präparate können beispielsweise in Form einer sterilen, mit Wasser mischbaren Lösung vorliegen. Kapseln können neben dem Wirkstoff zusätzlich

ein Füllmaterial oder Verdickungsmittel enthalten. Des weiteren können geschmacksverbessernde Zusätze, sowie die üblicherweise als Konservierungs-, Stabilisierungs-, Feuchthalte- und Emulgiermittel verwendeten Stoffe, ferner auch Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes, Puffer und andere Zusätze vorhanden sein.

- 5 Die vorstehend erwähnten Trägersubstanzen und Verdünnungsmittel können aus organischen oder anorganischen Stoffen, z.B. aus Wasser, Gelatine, Milchezucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talkum, Gummi arabicum, Polyalkylenglykolen und dergleichen bestehen. Voraussetzung ist, dass alle bei der Herstellung der Präparate verwendeten Hilfsstoffe untoxisch sind.

10 Beispiel 1

- Eine Lösung von 0,046 g Na in 1,5 ml abs. Äthylenglykol wurde mit 0,216 g N-[6-Chlor-5-(p-chlorphenyl)-4-pyrimidinyl]- α,α,α -trifluor-p-toluolsulfonamid unter Feuchtigkeitsausschluss versetzt und 3 Stunden auf 100 °C erwärmt, danach auf Raumtemperatur abgekühlt und mit 2,3 ml 1N HCl versetzt. Das Gemisch wurde in Äthylacetat aufgenommen, die organischen Extrakte mit Wasser gewaschen, getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Der zurückbleibende Niederschlag wurde aus CH₂Cl₂, Isopropyläther und n-Hexan umkristallisiert und lieferte N-[5-(p-Chlorphenyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]- α,α,α -trifluor-p-toluolsulfonamid, Schmelzpunkt 160-162 °C.

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

- 20 Eine Lösung von 1,052 g α,α,α -Trifluorbenzolsulfonamid-Kalium und 0,520 g 4,6-Dichlor-5-(p-chlorphenyl)pyrimidin (Chem. Abstr. 63, 18078-HO₄) in 6 ml abs. DMF wurde 4 Stunden auf 100 °C erwärmt, danach auf Raumtemperatur abgekühlt und mit 5 ml 1N HCl versetzt. Das Gemisch wurde in Äthylacetat aufgenommen, die organischen Extrakte mit Wasser gewaschen, getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Man erhielt N-[6-Chlor-5-(p-chlorphenyl)-4-pyrimidinyl]- α,α,α -trifluor-p-toluolsulfonamid als weisse Substanz vom Schmelzpunkt 275 °C (aus Acetonitril).

Beispiel 2

- In Analogie zu Beispiel 1 wurde aus N-[6-Chlor-5-(p-chlorphenyl)-4-pyrimidinyl]-p-(trifluormethoxy)-benzolsulfonamid und Äthylenglykol-Na das N-[5-(p-Chlorphenyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]-p-(trifluormethoxy)benzolsulfonamid, Schmelzpunkt 152 °C (aus Isopropyläther) erhalten.

Das Ausgangsmaterial wurde aus 4,6-Dichlor-5-(p-chlorphenyl)pyrimidin und p-(Trifluormethoxy)-benzolsulfonamid-Kalium, Schmelzpunkt 240-242 °C erhalten.

35 Beispiel 3

In Analogie zu Beispiel 1 wurde aus p-Chlor-N-[6-chlor-5-(m-chlorphenyl)-4-pyrimidinyl]-benzolsulfonamid und Äthylenglykol-Na das p-Chlor-N-[5-(m-chlorphenyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid, Schmelzpunkt 178-180 °C (aus Aceton-Isopropyläther) erhalten.

- 40 Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

- a) Zu einer Lösung von 3,96 g Na und 100 ml abs. Methanol wurden 5,97 g Formamidinacetat gegeben. Nach dem Abkühlen der Lösung auf 10 °C wurden nach und nach 15,51 g Diäthyl-(m-chlorphenyl)-malonat gegeben. Nach 2,5 Stunden wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck eingedampft, der Rückstand in Wasser gelöst und die Lösung mit Eisessig auf pH 5,0 eingestellt. Der resultierende Niederschlag wurde abgenutscht, mit Wasser, Äthanol und Äther gewaschen und unter vermindertem Druck bei 70 °C getrocknet. Man erhielt 5-(m-Chlorphenyl)-4,6(1H,5H)-pyrimidindion, das direkt in die nächste Stufe eingesetzt wurde.

- b) Eine Mischung aus 10,6 g 5-(m-Chlorphenyl)-4,6(1H,5H)-pyrimidindion, 36 ml POCl₃ und 5,8 ml N,N-Dimethylanilin wurde 3 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach dem Eindampfen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der Rückstand mit Eis versetzt und die Mischung mit Äther extrahiert. Die organischen Lösungsmittel wurden getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Der ölige Rückstand wurde in n-Hexan aufgenommen, wobei das 4,6-Dichlor-5-(m-chlorphenyl)-pyrimidin auskristallisierte. Schmelzpunkt 93-94 °C.

- c) Aus 4,6-Dichlor-5-(m-chlorphenyl)pyrimidin und p-Chlorbenzolsulfonamid-K wurde das p-Chlor-N-[6-chlor-5-(m-chlorphenyl)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid, Schmelzpunkt 226-228 °C (aus CH₃CN) erhalten.

Beispiel 4

In Analogie zu Beispiel 1 wurde aus p-Chlor-N-[6-chlor-5-(p-fluorphenyl)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid das p-Chlor-N-[5-(p-fluorphenyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid, Schmelzpunkt 208-212 °C (aus CH₃CN) erhalten.

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

- 5 a) In Analogie zu Beispiel 3, Abschnitt a), wurde aus Diäthyl-(p-fluorphenyl)malonat und Formamidinacetat das 5-(p-Fluorphenyl)-4,6(1H,5H)-pyrimidindion als Feststoff erhalten, der direkt in die nächste Stufe eingesetzt wurde.
- b) In Analogie zu Beispiel 3, Abschnitt b) wurde aus 5-(p-Fluorphenyl)-4,6(1H,5H)-pyrimidindion und POCl₃ das 4,6-Dichlor-5-(p-fluorphenyl)-pyrimidin, Schmelzpunkt 98-99 °C (aus n-Hexan) erhalten.
- 10 c) In Analogie zu Beispiel 3, Abschnitt c) wurde aus 4,6-Dichlor-5-(p-fluorphenyl)pyrimidin und p-Chlorphenylsulfonamid-K das p-Chlor-N-[6-chlor-5-(p-fluorphenyl)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid, Schmelzpunkt 251-254 °C (aus Methylenchlorid-Isopropyläther) erhalten.

Beispiel 5

15 In Analogie zu Beispiel 1 wurde aus N-(6-Chlor-5-(p-chlorphenyl)-4-pyrimidinyl)-p-fluorbenzolsulfonamid und Aethylenglykol-Na das N-[5-(p-Chlorphenyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]-p-fluorbenzolsulfonamid, Schmelzpunkt 181-183 °C (aus Methylenchlorid-Isopropyläther) erhalten.

Das Ausgangsmaterial wurde aus 4,6-Dichlor-5-(p-chlorphenyl)pyrimidin und p-Fluorphenylsulfonamid
20 hergestellt. Schmelzpunkt 244-246 °C (aus Methylenchlorid-Isopropyläther).

Beispiel 6

In Analogie zu Beispiel 1 wurde aus o-Chlor-N-[6-chlor-5-(p-chlorphenyl)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid
25 und Aethylenglykol-Na das o-Chlor-N-[5-(p-chlorphenyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]-benzolsulfonamid, Schmelzpunkt 183-185 °C (aus Aceton und Isopropyläther) erhalten.

Das Ausgangsmaterial wurde aus 4,6-Dichlor-5-(p-chlorphenyl)pyrimidin und o-Chlorphenylsulfonamid
erhalten. Schmelzpunkt 230-234 °C (aus CH₃CN).

Beispiel 7

In Analogie zu Beispiel 1 wurde aus N-[6-Chlor-5-(p-äthylphenyl)-4-pyrimidinyl]-p-cyclopentylbenzolsul-
fonamid und Aethylenglykol-Na das p-Cyclopentyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(p-äthylphenyl)-4-pyrimidinyl]-
benzolsulfonamid, Schmelzpunkt 145-146 °C (aus Aceton und Isopropyläther) erhalten.

35 Das Ausgangsmaterial wurde aus 4,6-Dichlor-5-(p-äthylphenyl)pyrimidin und p-Cyclopentylbenzolsulfo-
namid hergestellt, Schmelzpunkt 178-180 °C (aus Acetonitril und Isopropyläther).

Beispiel 8

40 In Analogie zu Beispiel 1 wurde aus p-Chlor-N-[6-chlor-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-pyrimidinyl]-
benzolsulfonamid und Aethylenglykol-Na das p-Chlor-N-[5-(3,4-dimethoxyphenyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-
pyrimidinyl]benzolsulfonamid, Schmelzpunkt 232-234 °C (aus CH₃CN) erhalten.

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

45 In Analogie zu Beispiel 3, Abschnitt b), wurde aus 5-(3,4-Dimethoxyphenyl)-4,6(1H,5H)-pyrimidindion
und POCl₃ das 4,6-Dichlor-5-(3,4-dimethoxyphenyl)pyrimidin, Schmelzpunkt 151-152 °C (aus Cyclohexan-
Aether) hergestellt, aus dem mit p-Chlorphenylsulfonamid das p-Chlor-N-[6-chlor-5-(3,4-dimethoxyphenyl)-4-
pyrimidinyl]benzolsulfonamid, Schmelzpunkt 201-203 °C (aus CH₃CN) erhalten wurde.

Beispiel 9

50 In Analogie zu Beispiel 1 wurde aus 3,4-Dichlor-N-[6-chlor-5-(p-chlorphenyl)pyrimidinyl]-
benzolsulfonamid und Aethylenglykol-Na das 3,4-Dichlor-N-[5-(p-chlorphenyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-
pyrimidinyl]benzolsulfonamid, Schmelzpunkt 181 °C (aus CH₃CN und Isopropyläther) erhalten.

Beispiel 10

In Analogie zu Beispiel 1 wurde aus N-[6-Chlor-5-(p-chlorphenyl)-4-pyrimidinyl]-α,α,α',α',α'-
hexafluormethyl-xylolsulfonamid das N-5-(p-Chlorphenyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]-α,α,α'-α',α'-

hexafluor-3,5-xylolsulfonamid, Schmelzpunkt 156-158 °C (aus Methylenchlorid/n-Hexan) erhalten.

Das Ausgangsmaterial wurde aus 4,6-Dichlor-5-(p-chlorphenyl)pyrimidin und 2,4-bis-Trifluormethylphenylsulfonamid hergestellt. Schmelzpunkt 132-135 °C (aus Isopropyläther); Reinheit 92% (HPLC-Analyse).

5 Beispiel 11

In Analogie zu Beispiel 1 wurde aus 3-Chlor-N-[6-chlor-5-(p-chlorphenyl)-4-pyrimidinyl]-4-fluorbenzolsulfonamid und einem Ueberschuss von Aethylenglykol-Na das 3-Chlor-N-[5-(p-chlorphenyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]-4-(2-hydroxyäthoxy)benzolsulfonamid, Schmelzpunkt 138-140 °C (aus Aceton-Isopropyläther) erhalten.

Das Ausgangsmaterial wurde aus 4,6-Dichlor-5-(p-chlorphenyl)pyrimidin und 3-Chlor-4-fluorphenylsulfonamid hergestellt. Schmelzpunkt 239 °C (aus Methylenchlorid-Acetonitril).

Beispiel 12

15 In Analogie zu Beispiel 1 wurde aus p-Chlor-N-(6-chlor-5-(p-nitrophenyl)-4-pyrimidinyl)benzolsulfonamid und Aethylenglykol-Na das p-Chlor-N-(6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(p-nitrophenyl)-4-pyrimidinyl)benzolsulfonamid, Schmelzpunkt 223-225 °C (aus Methylenchlorid-Isopropyläther) erhalten.

Das Ausgangsmaterial wurde aus 4-Chlor-5-(p-nitrophenyl)pyrimidin und p-Chlorphenylsulfonamid hergestellt; Schmelzpunkt 282-285 °C (aus CH₃CN).

Beispiel 13

25 In Analogie zu Beispiel 1 wurde aus p-Butoxy-N-[6-chlor-5-(p-chlorphenyl)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid und Aethylenglykol-Na das p-Butoxy-N-[5-(p-chlorphenyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid, Schmelzpunkt >300 °C (aus Isopropyläther), Reinheit 97,7% in HPLC-Analyse erhalten.

Das Ausgangsmaterial wurde aus 4,6-Dichlor-5-(p-chlorphenyl)pyrimidin und 4-n-Butoxyphenylsulfonamid hergestellt. Schmelzpunkt 234 °C (aus CH₃CN).

30 Beispiel 14

In Analogie zu Beispiel 1 wurde aus N-6-Chlor-[5-(p-chlorphenyl)-4-pyrimidinyl]-3,4-dimethoxybenzolsulfonamid und Aethylenglykol-Na das N-[5-(p-Chlorphenyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]-3,4-dimethoxybenzolsulfonamid, Schmelzpunkt 130-132 °C (aus Isopropyläther) erhalten.

Das Ausgangsmaterial wurde aus 4,6-Dichlor-5-(p-chlorphenyl)pyrimidin und 3,4-Dimethoxyphenylsulfonamid hergestellt. Schmelzpunkt 226 °C (aus CH₃CN).

Beispiel 15

40 In Analogie zu Beispiel 1 wurde aus o-Chlor-N-[6-chlor-5-(p-chlorphenyl)-4-pyrimidinyl]- α,α,α -trifluor-p-toluolsulfonamid und Aethylenglykol-Na das 2-Chlor-N-[5-(p-chlorphenyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]- α,α,α -trifluor-p-toluolsulfonamid, Schmelzpunkt 131 °C (aus Isopropyläther) erhalten.

Das Ausgangsmaterial wurde aus 4,6-Dichlor-5-(p-chlorphenyl)pyrimidin und 2-Chlor- α,α,α -trifluor-p-toluolsulfonamid hergestellt; Schmelzpunkt 234 °C (aus Methylenchlorid-Acetonitril).

Beispiel 16

50 In Analogie zu Beispiel 1 wurde aus 6-Chlor-N-[6-chlor-5-(p-chlorphenyl)-4-pyrimidinyl]- α,α,α -trifluor-m-toluolsulfonamid und Aethylenglykol-Na das 6-Chlor-N-[5-(p-chlorphenyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]- α,α,α -trifluor-m-toluolsulfonamid, Schmelzpunkt 185-186 °C (aus Isopropyläther) erhalten.

Das Ausgangsmaterial wurde aus 4,6-Dichlor-5-(p-chlorphenyl)pyrimidin und α,α,α -Trifluor-3-methyl-6-chlorphenylsulfonamid hergestellt; Schmelzpunkt 232 °C (aus Isopropyläther).

55 Beispiel 17

In Analogie zu Beispiel 1 wurde aus 2,3,4-Trichlor-N-[6-chlor-5-(p-chlorphenyl)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid und Aethylenglykol-Na das 2,3,4-Trichlor-N-[(5-chlorphenyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-

pyrimidinyl]benzolsulfonamid, Schmelzpunkt 209-211 ° C (aus Methylenchlorid-Isopropyläther) erhalten.

Das Ausgangsmaterial wurde aus 4,6-Dichlor-5-(p-chlorphenyl)pyrimidin und 2,3,4-Trichlorphenylsulfonamid hergestellt; Schmelzpunkt 278-280 ° C (aus CH₃CN).

5 Beispiel 18

In Analogie zu Beispiel 1 wurde aus m-Chlor-N-[6-chlor-5-(p-chlorphenyl)-4-pyrimidinyl]-benzolsulfonamid und Aethylenglykol-Na das m-Chlor-N-(p-chlorphenyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]-benzolsulfonamid, Schmelzpunkt 179-181 ° C (aus Acetonitril-Isopropyläther) erhalten.

10 Das Ausgangsmaterial wurde aus 4,6-Dichlor-5-(p-chlorphenyl)pyrimidin und 3-Chlorphenylsulfonamid hergestellt; Schmelzpunkt 219-221 ° C (aus CH₃CN).

Beispiel 19

15 In Analogie zu Beispiel 1 wurde aus 2,4-Dichlor-N-[6-chlor-5-(p-chlorphenyl)-4-pyrimidinyl]-benzolsulfonamid und Aethylenglykol-Na das 2,4-Dichlor-N-[5-(p-chlorphenyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid, Schmelzpunkt 165-167 ° C (aus CH₃CN) erhalten.

Das Ausgangsmaterial wurde aus 4,6-Dichlor-5-(p-chlorphenyl)pyrimidin und 2,4-Dichlorphenylsulfonamid hergestellt; Schmelzpunkt 252-254 ° C (aus CH₃CN).

20

Beispiel 20

In Analogie zu Beispiel 1 wurde aus N-6-Chlor-5-(p-chlorphenyl)- α,α,α -trifluor-m-toluolsulfonamid und Aethylenglykol-Na das N-5-(p-Chlorphenyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)- α,α,α -trifluor-m-toluolsulfonamid, Schmelzpunkt 148-150 ° C (aus Isopropyläther) erhalten.

25 Das Ausgangsmaterial wurde aus 4,6-Dichlor-5-(p-chlorphenyl)pyrimidin und α,α,α -Trifluor-m-toluolsulfonamid hergestellt; Schmelzpunkt 197-198 ° C.

Beispiel 21

30

In Analogie zu Beispiel 1 wurde aus N-6-Chlor-5-(p-chlorphenyl)- α,α,α -trifluor-o-toluolsulfonamid and Aethylenglykol-Na das N-5-(p-Chlorphenyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]- α,α,α -trifluor-o-toluolsulfonamid, Schmelzpunkt 182-184 ° C (aus CH₃CN-Isopropyläther) erhalten.

35 Das Ausgangsmaterial wurde aus 4,6-Dichlor-5-(p-chlorphenyl)pyrimidin und α,α,α -Trifluor-o-toluolsulfonamid hergestellt; Schmelzpunkt 191-193 ° C (aus CH₃CN).

Beispiel 22

40 In Analogie zu Beispiel 1 wurde aus N-[6-Chlor-5-(p-äthylphenyl)-4-pyrimidinyl]-p-isopropylbenzolsulfonamid und Aethylenglykol-Na das N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(p-äthylphenyl)-4-pyrimidinyl]-p-isopropylbenzolsulfonamid, Schmelzpunkt 137-138 ° C (aus Acetonitril und Isopropyläther) erhalten.

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

45 Aus Diäthyl-(p-äthylphenyl)malonat und Formamidinacetat wurde das 5-(p-Aethyl)-4,6(1H,5H)-pyrimidin-dion, Schmelzpunkt >270 ° C, und daraus mit POCl₃ das 4,6-Dichlor-5-(p-äthylphenyl)pyrimidin, Schmelzpunkt 48-49 ° C (aus n-Hexan) erhalten.

Umsetzung dieser Verbindung mit p-Isopropylbenzolsulfonamid lieferte das N-[6-Chlor-5-(p-äthylphenyl)-4-pyrimidinyl]-p-isopropylbenzolsulfonamid, Schmelzpunkt 187-188 ° C (aus Acetonitril und Isopropyläther).

50 Beispiel 23

In Analogie zu Beispiel 1 wurde aus N-[6-Chlor-5-(p-chlorphenyl)-4-pyrimidinyl]-2-naphthalinsulfonamid und Aethylenglykol-Na das N-[5-(p-Chlorphenyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]-2-naphthalinsulfonamid, Schmelzpunkt 196-198 ° C (aus CH₃CN und Isopropyläther) erhalten.

55 Das Ausgangsmaterial wurde aus 4,6-Dichlor-5-(p-chlorphenyl)pyrimidin und 2-Naphthalinsulfonamid hergestellt; Schmelzpunkt 265-269 ° C (aus CH₃CN).

Beispiel 24

In Analogie zu Beispiel 1 wurde aus p-Chlor-N-[6-chlor-5-(m-nitrophenyl)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid und Aethylenglykol-Na das p-Chlor-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(m-nitrophenyl)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid, Schmelzpunkt 186-187 °C (aus CH₃CN und Isopropyläther) erhalten.

Das Ausgangsmaterial wurde aus 4,6-Dichlor-5-(m-nitrophenyl)pyrimidin und p-Chlorphenylsulfonamid hergestellt; Schmelzpunkt 261-263 °C (aus CH₃CN).

Beispiel 25

In Analogie zu Beispiel 1 wurde aus N-[6-Chlor-5-(m-nitrophenyl)-4-pyrimidinyl]- α,α,α -trifluor-p-toluolsulfonamid und Aethylenglykol-Na das α,α,α -Trifluor-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(m-nitrophenyl)-4-pyrimidinyl]-p-toluolsulfonamid, Schmelzpunkt 194-195 °C (aus Essigester/n-Hexan) erhalten.

Das Ausgangsmaterial wurde aus 4,6-Dichlor-5-(m-nitrophenyl)pyrimidin und α,α,α -Trifluor-p-toluolsulfonamid hergestellt; Schmelzpunkt 246-250 °C (aus CH₃CN).

Beispiel 26

In Analogie zu Beispiel 1 wurde aus p-(Benzyloxy)-N-[6-chlor-5-(chlorphenyl)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid und Aethylenglykol-Na das p-(Benzyloxy)-N-[5-(p-chlorphenyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid, Schmelzpunkt 162-163 °C (aus Aceton und Isopropyläther) erhalten.

Das Ausgangsmaterial wurde aus 4,6-Dichlor-5-(p-chlorphenyl)pyrimidin und p-(Benzyloxy)-benzolsulfonamid hergestellt; Schmelzpunkt 233-236 °C (aus Aceton und Essigester).

Beispiel 27

Eine Lösung aus 512 mg p-(Benzyloxy)-N-[5-(p-chlorphenyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid in 30 ml Eisessig wurde mit 2 ml 4N HCl in Dioxan und 100 mg 10% Palladium-Kohle versetzt. Die Mischung wurde unter Rühren hydriert, die Lösung danach abgenutscht, unter reduziertem Druck eingedampft und der Rückstand aus Isopropyläther und nochmals aus CH₃CN umkristallisiert. Man erhielt N-[5-(p-Chlorphenyl)-4-pyrimidinyl]-p-hydroxybenzolsulfonamid, Schmelzpunkt 231-232 °C.

Beispiel 28

In Analogie zu Beispiel 1 wurde aus N-[6-Chlor-5-(p-chlorphenyl)-4-pyrimidinyl]-p-(2-methoxyäthoxy)-benzolsulfonamid und Aethylenglykol-Na das N-[5-(p-Chlorphenyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]-p-(2-methoxyäthoxy)benzolsulfonamid, Schmelzpunkt 151-152 °C (aus CH₃CN und Isopropyläther) erhalten.

Das Ausgangsmaterial wurde aus 4,6-Dichlor-5-(p-chlorphenyl)pyrimidin und p-(2-Methoxyäthoxy)-benzolsulfonamid hergestellt; Schmelzpunkt 212-215 °C (aus CH₃CN).

Beispiel 29

In Analogie zu Beispiel 1 wurde aus N-[5-(p-Bromphenyl)-6-chlor-4-pyrimidinyl]-p-chlorbenzolsulfonamid und Aethylenglykol-Na das N-[5-(p-Bromphenyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]-p-chlorbenzolsulfonamid, Schmelzpunkt 179-180 °C (aus Aceton und Isopropyläther) erhalten.

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

In Analogie zu Beispiel 3, Abschnitt a) wurde aus Diäthyl-bromphenylmalonat und Formamidinacetat, das 5-(p-Bromphenyl)-4,6(1H,5H)-pyrimidindion, Schmelzpunkt >270 °C hergestellt. Nach dem Trocknen unter reduziertem Druck bei 80 °C über Nacht wurde die Verbindung in die nächste Stufe eingesetzt.

In Analogie zu Beispiel 3, Abschnitt b) wurde aus 5-(p-Bromphenyl)-4,6(1H,5H)-pyrimidindion und POCl₃ das 5-(p-Bromphenyl)-4,6-dichlorpyrimidin, Schmelzpunkt 99-100 °C (aus Hexan) hergestellt und daraus mit p-Chlorphenylsulfonamid das N-[5-(p-Bromphenyl)-6-chlor-4-pyrimidinyl]-p-chlorbenzolsulfonamid, Schmelzpunkt 266-268 °C (aus CH₃CN).

Beispiel 30

In Analogie zu Beispiel 1 wurde aus p-Chlor-N-(6-chlor-5-p-tolyl-4-pyrimidinyl)benzolsulfonamid und Aethylenglykol-Na das p-Chlor-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-p-tolyl-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid, Schmelzpunkt 162-165 °C (aus Aceton und Isopropyläther) erhalten.

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

In Analogie zu Beispiel 3, Abschnitt a) wurde aus Diäthyl-p-tolylmalonat und Formamidinacetat das 5-p-Tolyl-4,6(1H,5H)-pyrimidindion, Schmelzpunkt $>270^{\circ}\text{C}$ hergestellt. Nach dem Trocknen unter vermindertem Druck bei 80°C wurde die Substanz in die nächste Stufe eingesetzt.

- 5 In Analogie zu Beispiel 3, Abschnitt b) wurde aus 5-p-Tolyl-4,6(1H,5H)-pyrimidindion und POCl_3 das 4,6-Dichlor-5-p-tolylpyrimidin, Schmelzpunkt $81-82^{\circ}\text{C}$ (aus Hexan) hergestellt und daraus mit p-Chlorphenylsulfonamid das p-Chlor-N-(6-chlor-5-p-tolyl-4-pyrimidinyl)benzolsulfonamid, Schmelzpunkt $229-230^{\circ}\text{C}$ (aus Acetonitril).

Beispiel 31

10

Eine Lösung von 237 mg N-[5-(p-Chlorphenyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]- α,α,α -trifluor-p-toluolsulfonamid in 5 ml Methanol wurde mit 27,0 mg Natriummethylat und danach mit 5 ml Isopropyläther versetzt. Der weisse Niederschlag wurde abgenutscht und unter vermindertem Druck bei 50°C getrocknet. Man erhielt N-[5-(p-Chlorphenyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]- α,α,α -trifluor-p-toluolsulfonamid-Natriumsalz als weissen Feststoff.

15

Beispiel 32

- Man gab 60 mg Natrium zu 2 ml Äthylenglykol bei 70°C . Danach wurden 223 mg N-[6-Chlor-5-(2,6-dimethoxybenzyl)-4-pyrimidinyl]-p-vinylbenzolsulfonamid zugesetzt und das Reaktionsgemisch 4,5 Stunden auf 150°C erhitzt. Das Äthylenglykol wurde unter vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand in EtOAc/ H_2O aufgenommen und mit Äthylacetat einmal extrahiert. Danach wurde die wässrige Phase mit 1N HCl angesäuert und viermal mit Äthylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde getrocknet, abfiltriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Der Rückstand wurde über 50 g SiO_2 mit Methylenchlorid/Essigester 1:1 chromatographiert. Man erhielt 50 mg N-[5-(2,6-Dimethoxybenzyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]-p-vinylbenzolsulfonamid, Schmelzpunkt $138-139^{\circ}\text{C}$.

25

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

- a) Ein Gemisch von 1,52 ml Malonsäurediäthylester, 1,66 g 2,6-Dimethoxybenzaldehyd, 0,1 ml Piperidin, 0,11 ml Eisessig und 100 ml Toluol wurde bei 110°C am Wasserabscheider 3,5 Stunden gekocht. Die Lösung wurde mit 10%iger NaHCO_3 -Lösung extrahiert und mit gesättigter NaCl-Lösung nachgewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet, abgenutscht und unter vermindertem Druck eingedampft. Man erhielt 2,8 g Diäthyl-(2,6-dimethoxybenzyliden)malonat als dunkelgelbes Öl.

30

- b) Ein Gemisch von 2,8 g Diäthyl-(2,6-dimethoxybenzyliden)malonat, 0,6 g Palladium-Kohle, 50 ml Methanol und 50 ml Eisessig wurde über Nacht bei 25°C gerührt. Die Lösung wurde filtriert und eingeeengt und der Rückstand in Äthylacetat aufgenommen und mit 20% NaHCO_3 und etwas Eis extrahiert. Danach wurde mit 1N HCl extrahiert, mit gesättigter NaCl-Lösung nachgewaschen, die organische Phase getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Das Rohprodukt wurde am Hochvakuum bei $170^{\circ}\text{C}/0,6\text{ mbar}$ destilliert. Man erhielt 2,1 g Diäthyl-(2,6-dimethoxybenzyl)malonat.

35

- c) Zu 0,14 g Natrium in 15 ml Äthanol wurden 0,23 g Formamidinacetat in 15 ml Äthanol gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 30 Minuten bei 25°C gerührt, und tropfenweise mit 0,62 g Diäthyl-(2,6-dimethoxybenzyl)malonat in 10 ml Äthanol versetzt. Nach 2 Tagen war kein Ausgangsmaterial mehr vorhanden. Der Rückstand wurde abgenutscht, in wenig Wasser gelöst und mit 1N HCl angesäuert. Die ausgefallenen Kristalle wurden abgenutscht und am Hochvakuum bei 90°C getrocknet. Man erhielt 0,175 g 5-(2,6-Dimethoxybenzyl)-4,6-pyrimidindiol vom Schmelzpunkt $>245^{\circ}\text{C}$.

40

- d) Ein Gemisch von 1,04 g 5-(2,6-Dimethoxybenzyl)-4,6-pyrimidindiol und 12 ml Phosphoroxychlorid wurde bei 85°C am Rückfluss 3 Stunden gekocht. Die Reaktionslösung wurde auf Eis gegossen und zweimal mit Methylenchlorid extrahiert. Die organische Phase wurde mit gesättigter NaCl-Lösung nachgewaschen, getrocknet, abfiltriert und unter vermindertem Druck eingeeengt. Das Rohprodukt wurde aus Toluol/n-Hexan umkristallisiert. Man erhielt 0,41 g 4,6-Dichlor-5-(2,6-dimethoxybenzyl)pyrimidin, Schmelzpunkt $152-153^{\circ}\text{C}$.

45

- e) Ein Gemisch von 80 mg 4,6-Dichlor-5-(2,6-dimethoxybenzyl)pyrimidin und 170 mg p-Vinylbenzolsulfonamid-mono-Kaliumsalz (J. Am. Chem. Soc. 1956, 78, 2169) aus dem entsprechenden Sulfonamid mit Kalium-t-butylat in abs. MeOH und 10 ml Dimethylformamid wurde 6 Stunden auf 100°C erhitzt. Danach liess man über Nacht auf 25°C abkühlen. Nun gab man 30 ml 0,5N HCl unter Rühren zur Reaktionslösung. Die ausgefallene Substanz wurde abgenutscht und aus Toluol/n-Hexan umkristallisiert. Man erhielt 25 mg N-(6-Chlor-5-(2,6-dimethoxybenzyl)-4-pyrimidinyl)-p-vinylbenzolsulfonamid, Schmelzpunkt $197-198^{\circ}\text{C}$.

55

Beispiel 33

Zu 10 ml Aethylenglykol (frisch über Na destilliert) wurden unter Feuchtigkeitsausschluss portionsweise 29 mg Natrium gegeben. Danach wurden 123 mg N-[6-Chlor-6-[o-(trifluormethyl)benzyl]-4-pyrimidinyl]- α,α,α -trifluor-p-toluolsulfonamid zugesetzt und das Reaktionsgemisch 3 Stunden auf 150 °C erhitzt. Danach wurde das überschüssige Aethylenglykol unter vermindertem Druck abgedampft; der Rückstand in Wasser gelöst und mit Aethylacetat gewaschen. Die wässrige Phase wurde mit 1N Salzsäure auf pH 3,0 gestellt und mit Aethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser und gesättigter Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde über 30 g SiO₂ mit Methylenchlorid/Aethylacetat (1:1) chromatographiert. Man erhielt α,α,α -Trifluor-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-6-[o-(trifluormethyl)benzyl]pyrimidinyl]-p-toluolsulfonamid als weissen Schaum. MS: 521 (M); 456 (M-SO₂ + H).

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

- a) Zu einer Lösung aus 14 g o-Trifluormethylbenzylalkohol in 80 ml abs. Toluol tropfte man bei 20-30 °C eine Lösung aus 30 ml Phosphortribromid in 60 ml abs. Toluol. Anschliessend wurde das Reaktionsgemisch 2 Stunden bei Zimmertemperatur gerührt, das Toluol unter vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand in Methylenchlorid gelöst, mit Wasser versetzt und das Gemisch mit Kaliumhydrogencarbonat auf pH 8,0 gestellt. Die wässrige Phase wurde dreimal mit CH₂Cl₂ extrahiert und die organischen Phasen zweimal mit Wasser und einmal mit gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, über Na₂SO₄ getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Man erhielt als Rückstand das o-Trifluormethyl-benzylbromid.
- b) 40 ml Malonsäurediäthylester in 350 ml Aethylalkohol wurden portionsweise bei Raumtemperatur mit 18,6 g Natriumäthylat versetzt und dann innerhalb 30 Minuten mit 12 g o-Trifluormethyl-benzylbromid versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde über Nacht bei Raumtemperatur gerührt, der Alkohol unter vermindertem Druck abdestilliert und der Rückstand in Aethylacetat gelöst. Die Lösung wurde zweimal mit Wasser und einmal mit NaCl-Lösung gewaschen, unter vermindertem Druck getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde über 300 g SiO₂ mit CH₂Cl₂/AcOEt 95:5 chromatographiert und lieferte 11 g Diäthyl-[o-(trifluormethyl)benzyl]malonat als farbloses Oel.
- c) 0,63 g Formamidinacetat in 40 ml abs. Aethylalkohol wurden bei Raumtemperatur mit 1,2 g Natriumäthylat versetzt, 30 Minuten bei Raumtemperatur gerührt und dann mit einer Lösung von 1,6 g Diäthyl-[o-(trifluormethyl)benzyl]malonat in 8 ml abs. Aethylalkohol bei Raumtemperatur tropfenweise versetzt. Nach 4 Stunden Rühren bei 50 °C wurde das Reaktionsgemisch aufgearbeitet und lieferte 5-[o-(Trifluormethyl)benzyl]-4,6(1H,5H)pyrimidindion, Schmelzpunkt >290 °C.
- d) Aus 5-[o-(Trifluormethyl)benzyl]-4,6(1H,5H)pyrimidindion und Phosphoroxychlorid wurde das 5-[o-(Trifluormethyl)benzyl]-4,6-dichlorpyrimidin, Schmelzpunkt 60-63 °C hergestellt.
- e) 295 mg 4,6-Dichlor-5-[o-(trifluormethyl)benzyl]pyrimidin in 10 ml frisch destilliertem Dimethylsulfoxid wurden mit 342 mg α,α,α -Trifluor-p-toluolsulfonamid-mono-Kaliumsalz (aus dem entsprechenden Sulfonamid mit KOH und abs. Aethylalkohol) versetzt und 5 Stunden bei 150 °C gerührt. Nach vollständiger Umsetzung wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand in Aethylacetat gelöst und die Lösung mit Kaliumbicarbonat-Lösung 10%ig, 0,5N HCl, Wasser und NaCl-Lösung gesättigt gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde mittels Aethylacetat über 30 g SiO₂ chromatographiert und lieferte 135 mg N-[6-Chlor-6-[o-(trifluormethyl)benzyl]-4-pyrimidinyl]- α,α,α -trifluor-p-toluolsulfonamid als weissen Schaum. MS: 495 (M), 431 (-SO₂), 430 (-SO₂ + H), 362 (-CF₃ + SO₂).

Beispiel 34

In Analogie zu Beispiel 33 wurde aus N-[6-Chlor-5-[o-(trifluormethyl)benzyl]-4-pyrimidinyl]-p-methoxybenzolsulfonamid und Aethylenglykol-Na das N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-[o-(trifluormethyl)benzyl]-4-pyrimidinyl]-p-methoxybenzolsulfonamid, Schmelzpunkt 100-107 °C erhalten.

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

In Analogie zu Beispiel 33, Abschnitt e), wurde aus 4,6-Dichlor-5-[o-(trifluormethyl)benzyl]pyrimidin und p-Methoxybenzolsulfonamid K-Salz das N-[6-Chlor-5-[o-(trifluormethyl)benzyl]-4-pyrimidinyl]-p-methoxybenzolsulfonamid als weisser Schaum, Schmelzpunkt 68-70 °C erhalten.

Beispiel 35

In Analogie zu Beispiel 33 wurde aus p-Chlor-N-[6-chlor-5-[o-(trifluormethyl)benzyl]-4-pyrimidinyl]-benzolsulfonamid und Aethylenglykol-Na das p-Chlor-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-[o-(trifluormethyl)benzyl]-4-

pyrimidinyl]benzolsulfonamid, Schmelzpunkt 134-135 °C erhalten.

Das Ausgangsmaterial wurde in Analogie zu Beispiel 33, Abschnitt e) aus 4,6-Dichlor-5-[o-(trifluormethyl)benzyl]pyrimidin und p-Chlorbenzolsulfonamid K-Salz hergestellt; Schmelzpunkt >210 °C (Zersetzung).

Beispiel 36

In Analogie zu Beispiel 33 wurde aus N-[6-Chlor-5-(o-methoxybenzyl)-4-pyrimidinyl]-p-vinylbenzolsulfonamid und Aethylenglykol-Na das N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxybenzyl)-4-pyrimidinyl]-p-vinylbenzolsulfonamid, Schmelzpunkt 93-102 °C erhalten.

Das Ausgangsmaterial wurde in Analogie zu Beispiel 33, Abschnitt e) aus 4,6-Dichlor-5-(o-methoxybenzyl)pyrimidin und p-Vinylbenzolsulfonamid K-Salz hergestellt; Schmelzpunkt 125-129 °C.

Beispiel 37

In Analogie zu Beispiel 33 wurde aus N-[6-Chlor-5-[o-(trifluormethyl)benzyl]-4-pyrimidinyl]-p-(methylthio)benzolsulfonamid und Aethylenglykol-Na das N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-[o-(trifluormethyl)benzyl]-4-pyrimidinyl]-p-(methylthio)benzolsulfonamid als gelbliches Harz erhalten.

Das Ausgangsmaterial wurde in Analogie zu Beispiel 33, Abschnitt e) aus 4,6-Dichlor-5-[o-(trifluormethyl)benzyl]pyrimidin und p-(Methylthio)benzolsulfonamid hergestellt; IR: 3433 cm⁻¹ (NH); 1313 (SO₂); 1137 u. 1094 (F₃C).

Beispiel 38

In Analogie zu Beispiel 32 wurde aus N-[6-Chlor-5-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-pyrimidinyl]-p-isopropylbenzolsulfonamid, Aethylenglykol und Natrium das N-[5-(2,4-Dimethoxybenzyl)-6-(3-hydroxypropyl)-4-pyrimidinyl]-p-isopropylbenzolsulfonamid, Schmelzpunkt 97 °C erhalten.

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

In Analogie zu Beispiel 32, Abschnitt a) wurde aus 2,4-Dimethoxybenzaldehyd, Malonsäurediäthylester, Eisessig, Piperidin und Toluol das Diäthyl(2,4-dimethoxybenzyliden)malonat hergestellt. Daraus wurde in Analogie zu Beispiel 32, Abschnitt b) das Diäthyl-(2,4-dimethoxybenzyl)malonat als klares Öl, Siedepunkt 160 °C/0,4 mbar hergestellt.

In Analogie zu Beispiel 32, Abschnitt e) wurde aus Diäthyl-(2,4-dimethoxybenzyl)malonat, Formamidinacetat und dem Na-Salz von Aethanol das 5-(2,4-Dimethoxybenzyl)-4,6-pyrimidindiol und daraus in Analogie zu Beispiel 32, Abschnitt d) das 4,6-Dichlor-5-(2,4-dimethoxybenzyl)pyrimidin, Schmelzpunkt 130-131 °C hergestellt.

In Analogie zu Beispiel 32, Abschnitt e) wurde schliesslich aus 4,6-Dichlor-5-(2,4-dimethoxybenzyl)pyrimidin, p-Isopropylbenzolsulfonamid-K (aus dem entsprechenden Sulfonamid mit Kalium-t-butylat in abs. MeOH) und DMSO das N-[6-Chlor-5-(2,4-dimethoxybenzyl)-4-pyrimidinyl]-p-isopropylbenzolsulfonamid, Schmelzpunkt 132-134 °C hergestellt.

Beispiel 39

Eine Lösung von 110 mg N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxybenzyl)-4-pyrimidinyl]-p-vinylbenzolsulfonamid in 3 ml abs. Tetrahydrofuran wurde mit 0,3 ml 3,4-Dihydro-2H-pyran und 4 Tropfen Trifluoressigsäure versetzt. Nach Kochen unter Rückfluss über Nacht wurde das Lösungsmittel unter vermindertem Druck abdestilliert, und der Rückstand mit Methylenchlorid/Aethylacetat(9:1) an Silicagel chromatographiert. Man erhielt 100 mg rac-N-[5-(o-Methoxybenzyl)-6-[2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]äthoxy]-4-pyrimidinyl]-p-vinylbenzolsulfonamid als weisses Harz, MS: 460 (M-SO₂ + H); 430 (M-SO₂ + OCH₃).

Beispiel 40

Zu einem Gemisch von 1,5 ml Wasser und 4 ml Dioxan wurde bei Raumtemperatur der Reihe nach 318 mg rac-N-[5-(o-Methoxybenzyl)-6-[2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]äthoxy]-4-pyrimidinyl]-p-vinylbenzolsulfonamid, 5,3 mg Osmiumtetroxid und 270 mg Natrium(meta)periodat. Nach 1 Stunde Rühren bei Raumtemperatur wurde das Dioxan unter vermindertem Druck abdestilliert, danach die wässrige Phase dreimal mit Aethylacetat extrahiert, das Aethylacetat zweimal mit Wasser und einmal mit NaCl-Lösung (gesättigt) gewaschen, getrocknet und unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wurde über

30 g SiO₂ mit CH₂Cl₂/Aethylacetat chromatographiert und lieferte 150 mg rac-p-[[5-(o-Methoxybenzyl)-6-[2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]äthoxy]-4-pyrimidinyl]sulfamoyl]benzaldehyd als weissen Schaum. MS: 527 (M); 443 (); 432 (-OCH₃ + SO₂).

5 Beispiel 41

Zu einer aus 60 mg Magnesium und 0,15 ml Methyljodid in Diäthyläther hergestellten Grignard-Lösung wurden bei Raumtemperatur 170 mg rac-p-[[5-(o-Methoxybenzyl)-6-[2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]äthoxy]-4-pyrimidinyl]sulfamoyl]benzaldehyd und nach 30 Minuten 1 ml abs. Tetrahydrofuran zugegeben.
 10 Nach 3 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde die Reaktion durch Zugabe von gesättigter Ammoniumchloridlösung abgebrochen, das Reaktionsgemisch mit Aethylacetat verdünnt und die wässrige Phase noch zweimal mit Aethylacetat extrahiert. Die organische Phase wurde mit Wasser und gesättigter NaCl-Lösung gewaschen, getrocknet und unter vermindertem Druck abdestilliert. Der Rückstand wurde über 35 g SiO₂ mit CH₂Cl₂/Aethylacetat (8:2) und (1:1) chromatographiert und lieferte 135 mg p-[(RS)-1-Hydroxyäthyl]-N-[5-(o-methoxybenzyl)-6-[2-[[[(RS)-tetrahydro-2H-pyran-2-yl]oxy]äthoxy]-4-pyrimidinyl]-benzolsulfonamid, Schmelzpunkt >56 °C (Sublimation).

Beispiel 42

20 53 mg rac-p-[[5-(o-Methoxybenzyl)-6-[2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]äthoxy]-4-pyrimidinyl]sulfamoyl]benzaldehyd wurden in 3 ml Methylalkohol gelöst und bei Raumtemperatur mit 37 mg Natriumborhydrid versetzt. Nach 1 Stunde Rühren bei Raumtemperatur wurden das Methanol bei vermindertem Druck abgedampft, der Rückstand in Aethylacetat gelöst, mit Wasser und NaCl-Lösung (gesättigt) gewaschen, getrocknet und unter vermindertem Druck abdestilliert. Man erhielt 42 mg rac-α-Hydroxy-N-[5-(o-methoxybenzyl)-6-[2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]äthoxy]-4-pyrimidinyl]-p-toluolsulfonamid als farbloses Oel.
 25 MS: 529 (M); 445 (Tetrahydro-2H-pyran-2-yl); 434 (-OCH₃ + SO₂).

Beispiel 43

30 53 mg rac-p-[[5-(o-Methoxybenzyl)-6-[2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]äthoxy]-4-pyrimidinyl]sulfamoyl]benzaldehyd wurden in 3 ml Aethylalkohol gelöst und bei Raumtemperatur mit 7 mg Hydroxylaminhydrochlorid und 14 mg Kaliumcarbonat, fein pulv., versetzt. Nach 3 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde das Aethanol unter vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand in Aethylacetat gelöst und mit Wasser und NaCl-Lösung (gesättigt) gewaschen. Die organische Phase wurde getrocknet und unter
 35 vermindertem Druck eingedampft, wobei rac-α-[(E/Z)-Hydroxyimino-N-[5-(o-methoxybenzyl)-6-[2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]äthoxy]-4-pyrimidinyl]-p-toluolsulfonamid, Schmelzpunkt 49-52 °C erhalten wurde.

Beispiel 44

40 Eine Lösung von 60 mg p-[(RS-1-Hydroxyäthyl)-N-[5-(o-methoxybenzyl)-6-[2-[[[(RS)-tetrahydro-2H-pyran-2-yl]oxy]äthoxy]benzolsulfonamid in 3 ml Tetrahydrofuran wurde mit 2 Tropfen 3N HCl versetzt. Nach 4 Stunden Rühren bei Raumtemperatur wurde das Reaktionsgemisch unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde mit Methylenchlorid/Aethylacetat (1:1) und Aethylacetat an Silicagel chromatographiert und lieferte rac-N-6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxybenzyl)-p-(1-hydroxyäthyl)benzolsulfonamid als weisses Harz. MS: 459 (M), 394 (-SO₂/H), 364 (-SO₂/OCH₃).

Beispiel 45

50 In Analogie zu Beispiel 44 wurde aus rac-α-[(E/Z)-Hydroxyimino]-N-[5-(o-methoxybenzyl)-6-[2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]äthoxy]-4-pyrimidinyl]-p-toluolsulfonamid das α-[(E/Z)-Hydroxyimino]-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxybenzyl)-4-pyrimidinyl]-p-toluolsulfonamid als gelbes Harz erhalten. IR: 3403 und 3193 cm⁻¹ (W, OH), 2607 (W, NH); 1729 (W, C=N).

55 Beispiel 46

In Analogie zu Beispiel 44 wurde aus rac-α-Hydroxy-N-[5-(o-methoxybenzyl)-6-[2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]äthoxy]-4-pyrimidinyl]-p-toluolsulfonamid das α-Hydroxy-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxyben-

zyl)-4-pyrimidinyl]-p-toluolsulfonamid als hellbraunes Harz erhalten. MS: 445 (M), 380 (-SO₂/H), 274.

Beispiel 47

- 5 In Analogie zu Beispiel 44 wurde aus rac-p-[[5-(o-Methoxybenzyl)-6-[2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]-äthoxy]-4-pyrimidinyl]sulfamoyl]benzaldehyd der p-[[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxybenzyl)-4-pyrimidinyl]sulfamoyl]benzaldehyd als weisses Harz erhalten. MS: 443 (M), 348 (-SO₂/OCH₃), 274.

Beispiel 48

- 10 208 mg N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxybenzyl)-4-pyrimidinyl]-p-vinylbenzolsulfonamid wurden in 3 ml abs. THF gelöst, mit 0,06 ml Pyridin und 0,07 ml Essigsäureanhydrid versetzt und 3 Stunden unter Rückfluss gekocht. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der Rückstand in Äthylacetat gelöst, die Lösung mit Wasser und Kochsalzlösung gewaschen, getrocknet und einge-
15 dampft. Der Rückstand lieferte nach Chromatographie über Kieselgel mit Methylenchlorid und Methylenchlorid/Äthylacetat (19:1 und 9:1) das 2-[[5-(o-Methoxybenzyl)-6-[(p-vinylphenyl)sulfamoyl]-4-pyrimidinyl]oxy]äthylacetat als weisses Harz.

Beispiel 49

- 20 In Analogie zu Beispiel 1 wurde aus N-[6-Chlor-5-(α,α,α -trifluor-p-tolyl)-4-pyrimidinyl]-p-isopropylbenzolsulfonamid und Äthylenglykol-Na das N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(α,α,α -trifluor-p-tolyl)-4-pyrimidinyl]-p-isopropylbenzolsulfonamid, Schmelzpunkt 222-223 °C (aus Aceton und Isopropyläther) erhalten.
Das Ausgangsmaterial wurde aus 4,6-Dichlor-5-(α,α,α -trifluor-p-tolyl)pyrimidin und p-Isopropylbenzolsulfonamid hergestellt, Schmelzpunkt 266-269 °C (aus Acetonitril).

Beispiel 50

- 30 Zu einer Natriumglykolatlösung aus 46 mg Natrium in 1 ml Äthylenglykol wurden 190 mg N-[6-Chlor-5-(p-methoxyphenyl)-4-pyrimidinyl]-p-toluolsulfonamid gegeben. Nach 5 Stunden Reaktionsdauer bei 100 °C wurde das Reaktionsgemisch unter vermindertem Druck zur Trockene eingedampft, der Rückstand zwischen Äthylacetat und 1N Salzsäure verteilt, die organische Phase neutral gewaschen, getrocknet und unter vermindertem Druck eingedampft. Der Rückstand wurde mit Methylenchlorid und Äthylacetat (4:1 V/V) an Kieselgel chromatographiert. Man erhielt 175 mg N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(p-methoxyphenyl)-4-pyrimidinyl]-p-toluolsulfonamid, Schmelzpunkt 147-149 °C (aus Methylenchlorid/Hexan).

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

- Zu einer Lösung von 41,55 g p-Methoxyphenylessigsäure in 150 ml abs. Äthanol wurden 150 ml Orthoameisensäure-äthylester und 1 g Methansulfonsäure gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 20 Stunden auf 85 °C erwärmt. Das gebildete Äthylformiat wurde fortlaufend aus dem Reaktionsgemisch
40 abdestilliert. Danach wurde das Reaktionsgemisch mit Natriumäthylat neutralisiert, die Lösungsmittel abgedampft und der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen und destilliert. Man erhielt 46,7 g (p-Methoxy)-phenylessigsäure-äthylester als farblose Flüssigkeit, Siedepunkt 84 °C/0,025 Torr.

- Zu 19,4 g des vorstehend erhaltenen Esters wurden 7,5 g Natriumäthylat und 120 ml Diäthylcarbonat gegeben. Die erhaltene Suspension wurde bei 130 °C kräftig gerührt und das gebildete Äthanol aus dem
45 Reaktionsgemisch abdestilliert. Danach wurde auf Raumtemperatur abgekühlt und das Reaktionsgemisch auf Eis und wässrige Salzsäure (10% Ueberschuss) gegossen. Nach Extraktion mit Äthylacetat und Aufarbeitung des Extrakts wurde das Produkt durch Destillation gereinigt. Man erhielt 25 g (p-Methoxy)-phenylmalonsäure-diäthylester, Siedepunkt 115 °C/0,05 Torr.

- 10,9 g Natriumäthylat wurden in 125 ml getrocknetem Äthanol suspendiert. Dazu wurden unter
50 Eiskühlung 4,83 g Formamidinhydrochlorid und 13,3 g des im vorstehenden Absatz erhaltenen Malonesters zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde unter Feuchtigkeitsausschluss 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt, danach wurde das Lösungsmittel abgedampft, der Rückstand in 100 ml Wasser gelöst, die wässrige Phase mit Toluol gewaschen und angesäuert. Man erhielt 8 g 5-(p-Methoxy)phenyl-6-hydroxy-4-(3H)-pyrimidinon, Schmelzpunkt >250 °C.

- 55 1 g des im vorstehenden Absatz beschriebenen Pyrimidinons wurden in 5 ml Phosphoroxychlorid suspendiert. Die Suspension wurde unter Feuchtigkeitsausschluss bei 80 °C gerührt, wobei eine klare Lösung erhalten wurde. Nach 30 Minuten wurde das überschüssige Reagens abdestilliert und der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen und mit wässriger Kaliumhydrogencarbonatlösung geschüttelt, bis

keine Kohlensäureentwicklung mehr stattfand. Nach Abdampfen des Lösungsmittels wurde mit Methylenchlorid über Kieselgel filtriert. Man erhielt 0,7 g 4,6-Dichlor-5-(p-methoxyphenyl)pyrimidin, Schmelzpunkt 95-96 °C.

Zu einer siedenden äthanolischen Kaliumhydroxidlösung (2 g Kaliumhydroxid 85%ig in 50 ml abs. Aethanol) wurden 5,15 g in Aethanol gelöstes p-Toluolsulfonamid gegeben. Danach wurden 50 ml abs. Benzol zugesetzt und der grösste Teil des Lösungsmittelgemisches wurde bei Normaldruck abdestilliert. Man erhielt 4,6 g p-Toluolsulfonamid-Kalium.

510 mg der im vorstehenden Absatz beschriebenen Dichlorpyrimidins und 840 mg p-Toluolsulfonamid-Kalium wurden in 3 ml trockenem Dimethylformamid gelöst. Die Lösung wurde 3 Stunden bei 120 °C gehalten, danach wurde das Dimethylformamid abdestilliert, der Rückstand zwischen Aethylacetat und 1N Salzsäure verteilt, die organische Phase neutral gewaschen und eingedampft. Nach Zusatz von Methanol erhielt man 540 mg N-[6-Chlor-5-(p-methoxyphenyl)-4-pyrimidinyl]-p-toluolsulfonamid, Schmelzpunkt 210-212 °C.

15 Beispiel 51

In Analogie zu Beispiel 50 erhielt man aus 300 mg N-[6-Chlor-5-(p-methoxyphenyl)-4-pyrimidinyl]-p-methoxybenzolsulfonamid, 200 mg N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(p-methoxyphenyl)-4-pyrimidinyl]-p-methoxybenzolsulfonamid, Schmelzpunkt 132-134 °C.

20 Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

Zu einer Lösung von 7,3 g p-Methoxybenzolsulfochlorid in 50 ml Tetrahydrofuran wurden unter Kühlung im Eisbad 25 ml 25%iges NH₄OH zugetropft. Anschließend wurde das Reaktionsgemisch 30 Minuten bei 70 °C (Badtemperatur) kräftig gerührt, danach wurde das Tetrahydrofuran abdestilliert. Der Rückstand wurde mit Aethylacetat extrahiert. Man erhielt p-Methoxybenzolsulfonamid, das wie in Beispiel 50 beschrieben in das Kaliumsalz übergeführt wurde.

25 Eine Lösung von 510 mg 4,6-Dichlor-5-(p-methoxyphenyl)pyrimidin und 680 mg p-Methoxybenzolsulfonamid-Kalium in 3 ml Dimethylformamid wurde 1 Stunde auf 130 °C erwärmt. Nach Aufarbeiten des Reaktionsgemisches erhielt man 690 mg N-[6-Chlor-5-(p-methoxyphenyl)-4-pyrimidinyl]-p-methoxybenzolsulfonamid, Schmelzpunkt 165-167 °C.

30 Beispiel 52

In Analogie zu Beispiel 50 wurde aus N-[6-Chlor-5-(p-methoxyphenyl)-4-pyrimidinyl]-p-(methylthio)benzolsulfonamid das N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(p-methoxyphenyl)-4-pyrimidinyl]-p-(methylthio)benzolsulfonamid, Schmelzpunkt 171-172 °C erhalten.

35 Das Ausgangsmaterial wurde wie in Beispiel 50 beschrieben aus 4,6-Dichlor-5-(p-methoxyphenyl)pyrimidin und (p-Methylthio)benzolsulfonamid-Kalium erhalten, Schmelzpunkt 204-205 °C.

Beispiel 53

40 In Analogie zu Beispiel 50 wurde aus N-[6-Chlor-5-(p-methoxyphenyl)-2-methyl-4-pyrimidinyl]-p-methoxybenzolsulfonamid das N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(p-methoxyphenyl)-2-methyl-4-pyrimidinyl]-p-methoxybenzolsulfonamid erhalten, Schmelzpunkt 131-139 °C.

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

45 Zu einer Lösung von 5,6 g Natriummethylat in 75 ml abs. Aethanol wurden 2,94 g Acetamidinhydrochlorid und 6,9 g p-Methoxyphenylmalonsäure-diäthylester gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 3 Stunden unter Feuchtigkeitsausschluss bei Raumtemperatur und 1,5 Stunden bei 50 °C gerührt. Danach wurde das Aethanol abdestilliert, der Rückstand in Wasser aufgenommen und die Suspension mit 5N Salzsäure angesäuert. Der Feststoff wurde abfiltriert und mit Wasser gewaschen, bis die Waschlösung ein pH 4,5 bis 5,7 erreichte. Das so erhaltene Produkt wurde mit Phosphoroxychlorid umgesetzt und lieferte 50 2,8 g 4,6-Dichlor-2-methyl-(p-methoxyphenyl)pyrimidin, Schmelzpunkt 114-116 °C. Umsetzung dieser Verbindung mit p-Methoxybenzolsulfonamid-Kalium lieferte N-[6-Chlor-5-(p-methoxyphenyl)-2-methyl-4-pyrimidinyl]-p-methoxybenzolsulfonamid, Schmelzpunkt 152-154 °C.

55 Beispiel 54

In Analogie zu Beispiel 50 wurden aus 615 mg N-[6-Chlor-5-(p-methoxyphenyl)-4-pyrimidinyl]-p-isopropylbenzolsulfonamid 550 mg N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(p-methoxyphenyl)-4-pyrimidinyl]-p-isopropylbenzolsulfonamid

sulfonamid erhalten, Schmelzpunkt 128-129 °C.

Zur Ueberführung dieses Sulfonamids in das Natriumsalz wurden 87 mg in Methanol gelöst, die stöchiometrische Menge Natriummethylat zugegeben, das Lösungsmittel abdestilliert und Diisopropyläther zugesetzt.

5 Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

p-Isopropylbenzolsulfochlorid, Siedepunkt 105 °C/0,25 Torr wurde aus Cumol hergestellt und in das entsprechende Sulfonamid übergeführt, Schmelzpunkt 104-105 °C. Umsetzung von 765 mg 4,6-Dichlor-5-(p-methoxyphenyl)pyrimidin und 925 mg p-Isopropylbenzolsulfonamid-Kalium lieferte 720 mg N-[6-Chlor-5-(p-methoxyphenyl)-4-pyrimidinyl]-p-isopropylbenzolsulfonamid, Schmelzpunkt 181-182 °C.

10

Beispiel 55

In Analogie zu Beispiel 50 wurden aus 700 mg p-t-Butyl-N-[6-chlor-5-(p-methoxyphenyl)-4-pyrimidinyl]-benzolsulfonamid 600 mg p-t-Butyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(p-methoxyphenyl)-4-pyrimidinyl]-

15

benzolsulfonamid, Schmelzpunkt 165-166 °C erhalten.
Das Ausgangsmaterial wurde aus p-t-Butylbenzolsulfonamid-Kalium und 4,6-Dichlor-5-(p-methoxyphenyl)pyrimidin erhalten. Schmelzpunkt 204-205 °C.

Beispiel 56

20

In Analogie zu Beispiel 50 wurden aus 216 mg rac-p-sek-Butyl-N-[6-chlor-5-(p-methoxyphenyl)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid 185 mg rac-p-sek-Butyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(p-methoxyphenyl)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid, Schmelzpunkt 120-122 °C erhalten.

25

Das Ausgangsmaterial wurde aus rac-p-sek-Butylbenzolsulfonamid-Kalium und 2,6-Dichlor-5-(p-methoxyphenyl)pyrimidin hergestellt, Schmelzpunkt 172-173 °C.

Beispiel 57

30

In Analogie zu Beispiel 50 wurden aus 280 mg N-[6-Chlor-5-[(p-methylthio)phenyl]-4-pyrimidinyl]-p-isopropylbenzolsulfonamid 240 mg N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-[(p-methylthio)phenyl]-4-pyrimidinyl]-p-isopropylbenzolsulfonamid, Schmelzpunkt 135-136 °C (aus Diisopropyläther) erhalten.

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

35

15,2 g (p-Methylthio)benzaldehyd wurden in 50 ml Isopropanol gelöst. Zu dieser Lösung wurden unter Kühlung im Eisbad 1,31 g Natriumborhydrid in 150 ml Isopropanol innerhalb 0,5 Stunden getropft. Nach 1 Stunde Rühren bei Raumtemperatur wurden 5 ml Aceton zugesetzt, anschliessend wurde das Lösungsmittel abdestilliert. Der Rückstand wurde zwischen Methylenchlorid und Wasser verteilt. Nach Aufarbeiten wurde der (p-Methylthio)benzylalkohol, Schmelzpunkt 40-41 °C (aus Isopropanol) erhalten.

40

7,71 g (p-Methylthio)benzylalkohol wurden in 25 ml trockenem Methylenchlorid gelöst. Unter Kühlung im Eisbad wurden dieser Lösung 4 ml SOCl₂ innerhalb von 30 Minuten zugegeben. Nach Abdestillieren des Lösungsmittels und des überschüssigen Reagents wurde der Rückstand mit Methylenchlorid über Kieselgel filtriert. Nach Destillation wurden 4,3 g (p-Methylthio)benzylchlorid, Siedepunkt 92 °C/0,05 Torr erhalten.

45

Zu einer Suspension von 10 g Kaliumcyanid und 0,1 g Natriumjodid in 100 ml Dimethylformamid wurden 9 g des im vorstehenden Absatz erhaltenen Benzylchlorids zugegeben. Das Reaktionsgemisch wurde unter Feuchtigkeitsausschluss 1 Stunde bei 90 °C gerührt. Danach wurde das Dimethylformamid abdestilliert und der Rückstand zwischen Toluol und Wasser verteilt. Aufarbeiten der organischen Phase lieferte (p-Methylthio)benzylcyanid, Schmelzpunkt 28-30 °C.

50

12 g (p-Methylthio)benzylcyanid wurden in 30 ml Äthylenglykol gelöst und mit 9 g NaOH (als 30%ige Lösung) versetzt. Das Reaktionsgemisch wurde 3 Stunden bei 140 °C gerührt. Nach Abkühlen auf Raumtemperatur wurde mit 25%iger Salzsäure angesäuert, der Niederschlag in Äthylacetat aufgenommen und mit Wasser ausgeschüttelt. Man erhielt 11,5 g (p-Methylthio)phenylelessigsäure; Schmelzpunkt 94-96 °C.

55

11 g der vorstehend erhaltenen Säure wurden in 50 ml abs. Äthanol und 25 ml Orthoameisensäure-äthylester und 1 g Methansulfonsäure gelöst. Das bei der Reaktion gebildete Formiat wurde fortlaufend abdestilliert. Nach 4 Stunden war der Umsatz vollständig. Der saure Katalysator wurde mit der stöchiometrischen Menge Natriumäthylat neutralisiert, das Lösungsmittel abdestilliert, der Rückstand in Methylenchlorid aufgenommen und über Kieselgel filtriert. Man erhielt 12 g (p-Methylthio)phenylelessigsäure-äthylester, Schmelzpunkt 46-47 °C.

Die vorstehend erhaltene Verbindung wurde in Analogie zu dem in Beispiel 50 beschriebenen Verfahren in (p-Methylthio)phenylmalonsäurediäthylester übergeführt. Siedepunkt 120 °C/0,05 Torr.

Aus dem vorstehend erhaltenen Malonsäure-diäthylester wurden in Analogie zu dem in Beispiel 50 beschriebene Verfahren 5-(p-Methylthio)phenyl-6-hydroxy-4(3H)-pyrimidinon erhalten.

Das vorstehend beschriebene Pyrimidinon wurde mit Natriummethylat in die Dialkoxyverbindung übergeführt, aus der durch Umsetzung mit Phosphoroxychlorid das 4,6-Dichlor-5-(p-methylthio)phenyl-pyrimidin

5 erhaltene wurde.

Aus der vorstehend beschriebenen 4,6-Dichlor-Verbindung wurden durch Umsetzung mit p-Isopropylbenzolsulfonamid-Kalium das N-[6-Chlor-5-[p-(methylthio)phenyl]-4-pyrimidinyl]-p-isopropylbenzolsulfonamid, Schmelzpunkt 193-195 ° C erhalten.

10 Beispiel 58

In Analogie zu Beispiel 50 wurden aus 230 mg N-[6-Chlor-5-[p-(methylthio)phenyl]-4-pyrimidinyl]- α,α,α -trifluor-p-toluolsulfonamid 160 mg N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-[p-(methylthio)phenyl]-4-pyrimidinyl]- α,α,α -trifluor-p-toluolsulfonamid, Schmelzpunkt 266-268 ° C erhalten.

15 Das Ausgangsmaterial wurde aus 4,6-Dichlor-5-p-(methylthio)phenylpyrimidin und α,α,α -Trifluor-p-toluolsulfonamid-Kalium erhalten, Schmelzpunkt 250-252 ° C.

Beispiel 59

20 Zu einer Natriumglykolatlösung aus 1 ml trockenem Äthylenglykol und 46 mg Natrium wurden 300 mg N-[6-Chlor-5-(o-methoxybenzyl)-4-pyrimidinyl]-p-methoxybenzolsulfonamid gegeben. Das Reaktionsgemisch wurde 4 Stunden unter Argonatmosphäre auf 125 ° C erwärmt. Danach wurde das Äthylenglykol unter vermindertem Druck abdestilliert, der Rückstand zwischen Äthylacetat und 1N Salzsäure verteilt, die organische Phase neutral gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde mit

25 Methylenchlorid/Äthylacetat (1:1 V/V) an Kieselgel chromatographiert. Man erhielt 250 mg N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxybenzyl)-4-pyrimidinyl]-p-methoxybenzolsulfonamid, Schmelzpunkt 161-162 ° C.

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

Durch Knoevenagel-Kondensation von o-Methoxybenzaldehyd mit Diäthylmalonat wurde o-Methoxybenzylidenmalonsäure-diäthylester erhalten, Siedepunkt 140 ° C/0,05 Torr.

30 Hydrierung der vorstehend erhaltenen Verbindung in Äthanol in Gegenwart von Palladium/Kohle lieferte o-Methoxybenzylmalonsäurediäthylester, Siedepunkt 115 ° C/0,01 Torr.

Umsetzung von o-Methoxybenzylmalonsäure-diäthylester mit Formamidinhydrochlorid lieferte das 5-(o-Methoxybenzyl)-6-hydroxy-4(3H)pyrimidinon aus dem durch Umsetzung mit Phosphoroxychlorid das 4,6-Dichlor-5-(o-methoxybenzyl)pyrimidin, Schmelzpunkt 95-96 ° C erhalten wurde.

35 Umsetzung von 4,6-Dichlor-5-(o-methoxybenzyl)-4-pyrimidin und p-Methoxybenzolsulfonamid-Kalium lieferte N-[6-Chlor-5-(o-methoxybenzyl)-4-pyrimidinyl]-p-methoxybenzolsulfonamid, Schmelzpunkt 149-151 ° C.

Beispiel 60

40 In Analogie zu Beispiel 59 wurde aus N-[6-Chlor-5-(o-chlorbenzyl)-4-pyrimidinyl]-p-toluolsulfonamid das N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(o-chlorbenzyl)-4-pyrimidinyl]-p-toluolsulfonamid erhalten.

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

45 Malonsäure-diäthylester und o-Chlorbenzylchlorid wurden zu o-Chlorbenzylmalonsäure-diäthylester, Siedepunkt 115 ° C/0,05 Torr umgesetzt.

Kondensation des o-Chlorbenzylmalonsäure-diäthylesters mit Formamidin lieferte 5-(o-Chlorbenzyl)-6-hydroxy-4(3H)-pyrimidinon, das durch Umsetzung mit Phosphoroxychlorid 4,6-Chlor-5-(o-chlorbenzyl)-pyrimidin, Schmelzpunkt 110-112 ° C lieferte.

50 Aus 4,6-Dichlor-5-(o-chlorbenzyl)pyrimidin und p-Toluolsulfonamid-Kalium wurde das N-[6-Chlor-5-(o-chlorbenzyl)-4-pyrimidinyl]-p-toluolsulfonamid erhalten, das als Rohprodukt eingesetzt wurde.

Beispiel 61

55 In Analogie zu Beispiel 59 wurde aus N-[6-Chlor-5-(o-methoxybenzyl)-4-pyrimidinyl]-p-(methylthio)-benzolsulfonamid das N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxybenzyl)-4-pyrimidinyl]-p-(methylthio)-benzolsulfonamid, Schmelzpunkt 134-136 ° C erhalten.

Das Ausgangsmaterial wurde aus 4,6-Dichlor-5-(o-methoxybenzyl)pyrimidin und (p-Methylthio)-benzolsulfonamid-Kalium hergestellt. Schmelzpunkt 157-159 ° C.

Beispiel 62

In Analogie zu Beispiel 59 wurde aus N-[6-Chlor-5-(o-methoxybenzyl)-4-pyrimidinyl]- α,α,α -trifluor-p-toluolsulfonamid das N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxybenzyl)-4-pyrimidinyl]- α,α,α -trifluor-p-toluolsulfonamid, Schmelzpunkt 133-134 °C erhalten.

Das Ausgangsmaterial wurde aus 4,6-Dichlor-5-(methoxybenzyl)pyrimidin und p-Trifluormethylbenzolsulfonamid-Kalium erhalten. Schmelzpunkt 163 °C.

Beispiel 63

In Analogie zu Beispiel 59 wurde aus N-[6-Chlor-5-(o-methoxybenzyl)-4-pyrimidinyl]-p-isopropylbenzolsulfonamid das N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxybenzyl)-4-pyrimidinyl]-p-isopropylbenzolsulfonamid, Schmelzpunkt 112-113 °C erhalten.

Durch Behandlung mit Natriummethylat in Methanol wurde das Natriumsalz hergestellt, Schmelzpunkt 225 °C.

Das Ausgangsmaterial wurde aus 4,6-Dichlor-5-(o-methoxybenzyl)pyrimidin und Isopropylbenzolsulfonamid-Kalium hergestellt, Schmelzpunkt 138-139 °C.

Beispiel 64

In Analogie zu Beispiel 59 wurde aus p-t-Butyl-N-[6-chlor-5-(o-methoxybenzyl)-4-pyrimidinyl]-benzolsulfonamid das p-t-Butyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxybenzyl)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid, Schmelzpunkt 138-140 °C (aus Diisopropyläther) erhalten.

Das Ausgangsmaterial wurde aus 4,6-Dichlor-5-(o-methoxybenzyl)pyrimidin und p-t-Butylbenzolsulfonamid-Kalium hergestellt, Schmelzpunkt 215-216 °C.

Beispiel 65

In Analogie zu Beispiel 59 wurde aus N-[6-Chlor-5-(o-chlorbenzyl)-4-pyrimidinyl]-p-isopropylbenzolsulfonamid das N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(o-chlorbenzyl)-4-pyrimidinyl]-p-isopropylbenzolsulfonamid erhalten.

Das Ausgangsmaterial wurde aus 4,6-Dichlor-5-(o-chlorbenzyl)pyrimidin und p-Isopropylbenzolsulfonamid-Kalium hergestellt, Schmelzpunkt 166-167 °C.

Beispiel 66

In Analogie zu Beispiel 59 wurde aus N-[6-Chlor-5-(o-(methylthio)benzyl)-4-pyrimidinyl]-p-isopropylbenzolsulfonamid das N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(o-(methylthio)benzyl)-4-pyrimidinyl]-p-isopropylbenzolsulfonamid erhalten.

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

Durch Umsetzung von Thiosalicylsäure mit Dimethylsulfat in Gegenwart von Tetrabutylammoniumbromid wurde 2-(Methylthio)benzoesäuremethylester, Schmelzpunkt 64 °C hergestellt. Reduktion mit Lithiumaluminiumhydrid in trockenem Tetrahydrofuran lieferte 2-(Methylthio)benzylalkohol, der durch Umsetzung mit SOCl_2 in 2-(Methylthio)benzylchlorid, Siedepunkt 90 °C/0,3 Torr übergeführt wurde. Umsetzung von Malonsäurediäthylester mit 2-(Methylthio)benzylchlorid lieferte 2-(Methylthio)benzylmalonsäure-diäthylester, Siedepunkt 130 °C/0,05 Torr. Kondensation mit Formamidin lieferte 5-[o-(Methylthio)benzyl]-6-hydroxy-4(3H)-pyrimidinon, das in 4,6-Dichlor-5-[o-(methylthio)benzyl]pyrimidin, Schmelzpunkt 91 °C übergeführt wurde. Aus 4,6-Dichlor-5-(o-(methylthio)benzyl)pyrimidin und p-Isopropylbenzolsulfonamid-Kalium wurde schliesslich N-[6-Chlor-5-(o-(methylthio)benzyl)-4-pyrimidinyl]-p-isopropylbenzolsulfonamid, Schmelzpunkt 145-146 °C erhalten.

Beispiel 67

In Analogie zu Beispiel 59 wurde aus N-[6-Chlor-5-(o-chlorbenzyl)-4-pyrimidinyl]-p-isobutylbenzolsulfonamid das N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(o-chlorbenzyl)-4-pyrimidinyl]-p-isobutylbenzolsulfonamid, Schmelzpunkt 130-131 °C erhalten.

Das Ausgangsmaterial wurde aus 4,6-Dichlor-5-(o-chlorbenzyl)pyrimidin und p-Isobutylbenzolsulfonamid-Kalium hergestellt, Schmelzpunkt 147-149 °C.

Beispiel 69

In Analogie zu Beispiel 50 wurde aus N-[6-Chlor-5-(o-chlorbenzyl)-4-pyrimidinyl]-p-cyclohexylbenzolsulfonamid das N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(o-chlorbenzyl)-4-pyrimidinyl]-p-cyclohexylbenzolsulfonamid, Schmelzpunkt 164-165 °C erhalten.

Das Ausgangsmaterial wurde aus 4,6-Dichlor-5-(o-chlorbenzyl)pyrimidin und p-Cyclohexylbenzolsulfonamid-Kalium hergestellt, Schmelzpunkt 107-108 °C.

Beispiel 70

In Analogie zu Beispiel 59 wurde aus N-[6-Chlor-5-(o-chlorbenzyl)-4-pyrimidinyl]-p-isopentylbenzolsulfonamid das N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(o-chlorbenzyl)-4-pyrimidinyl]-p-isopentylbenzolsulfonamid, Schmelzpunkt 127-128 °C (aus Diisopropyläther) erhalten.

Das Ausgangsmaterial wurde aus 4,6-Dichlor-5-(o-chlorbenzyl)pyrimidin und p-Isopentylbenzolsulfonamid-Kalium hergestellt, Schmelzpunkt 139-140 °C.

Beispiel 71

In Analogie zu Beispiel 59 wurde aus N-[6-Chlor-5-(o-methoxybenzyl)-4-pyrimidinyl]-p-(isopropylthio)-benzolsulfonamid das N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxybenzyl)-4-pyrimidinyl]-p-(isopropylthio)-benzolsulfonamid, Schmelzpunkt 127-128 °C (aus Diisopropyläther) erhalten.

Das Ausgangsmaterial wurde aus 4,6-Dichlor-5-(o-methoxybenzyl)pyrimidin und p-(Isopropylthio)-benzolsulfonamid-Kalium hergestellt.

Beispiel 72

In Analogie zu Beispiel 1 wurde aus p-Chlor-N-[6-chlor-5-(p-chlorphenyl)-2-methyl-4-pyrimidinyl]-benzolsulfonamid und Äthylenglykol-Na das p-Chlor-N-[5-(p-chlorphenyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)-2-methyl-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid, Schmelzpunkt 163-164 °C (aus Äther) erhalten.

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

Aus Diäthyl-p-chlorphenylmalonat, Acetamidin-hydrochlorid und Natriummethylat wurde das 5-(p-Chlorphenyl)-2-methyl-4,6(1H,5H)-pyrimidin-dion, Schmelzpunkt >270 °C und daraus mit POCl₃ das 4,6-Dichlor-5-(p-chlorphenyl)-2-methylpyrimidin, Schmelzpunkt 181-183 °C (aus Methylenchlorid und Isopropyläther) hergestellt.

Umsetzung dieser Verbindung mit p-Chlorphenylsulfonamid lieferte p-Chlor-N-[6-chlor-5-(p-chlorphenyl)-2-methyl-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid, Schmelzpunkt 196-197 °C (aus Acetonitril).

Beispiel 73

In Analogie zu Beispiel 1 wurde aus p-Chlor-N-[6-chlor-5-(p-nitrophenyl)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid und p-Chlorphenylsulfonamid das p-Chlor-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(p-nitrophenyl)-4-pyrimidinyl]-benzolsulfonamid, Schmelzpunkt 223-225 °C (aus Methylenchlorid und Isopropyläther) erhalten.

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

3,5 g Diäthyl-p-nitrophenylmalonat und 1,6 g Formamidinacetat wurde 3 Stunden auf 100 °C erwärmt. Danach wurden noch 3,2 g Formamidinacetat, 5 ml abs. Dimethylformamid und 1 ml Eisessig zugegeben und das Reaktionsgemisch 16 Stunden auf 110 °C erwärmt. Nach Eindampfen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck, wurde der Rückstand mit Äther verrieben, abgenutscht und in einer 1N NaOH-Lösung aufgenommen. Die Lösung wurde mit etwas Kohle versetzt, abfiltriert und mit Eisessig auf pH = 4,5 eingestellt. Der Niederschlag wurde unter vermindertem Druck bei 80 °C getrocknet und, danach in 20 ml POCl₃ und 1 ml Dimethylanilin aufgenommen und unter Rühren 3 Stunden am Rückfluss gekocht. Nach dem Eindampfen des Lösungsmittels unter vermindertem Druck wurde der Rückstand in Essigester aufgenommen, die organische Lösung mit kaltem Wasser gewaschen, getrocknet und eingedampft. Der Rückstand wurde auf Kieselgel mit Cyclohexan-Äther 9:1 chromatographiert und lieferte 4,6-Dichlor-5-(p-nitrophenyl)pyrimidin, Schmelzpunkt 159-161 °C (aus Isopropyläther).

Umsetzung dieser Verbindung mit p-Chlorphenylsulfonamid lieferte p-Chlor-N-[6-chlor-5-(p-nitrophenyl)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid, Schmelzpunkt 282-285 °C (aus Acetonitril).

Beispiel 74

200 mg p-Chlor-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(p-nitrophenyl)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid wurden in 15 ml Eisessig und 2 ml 4N HCl in Dioxan über 50 mg Palladiumkoble (10%) bei Raumtemperatur und normalem Druck hydriert. Nach dem Abnutschen vom Katalysator wurde die Lösung unter vermindertem Druck eingedampft, der Rückstand in 30 ml Methanol gelöst und die Lösung mit 1 ml Dioxan-HCl versetzt.
 5 Nach 16 Stunden wurde die Lösung unter vermindertem Druck eingedampft und der Rückstand aus Methanol und Acetonitril umkristallisiert. Man erhielt N-[5-(p-Aminophenyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]-p-chlorbenzolsulfonamid-hydrochlorid, Schmelzpunkt 206 ° C (unter Zersetzung).

Beispiel 75

10

In Analogie zu Beispiel 1 wurde aus p-Chlor-N-[5-(4-biphenyl)-6-chlor-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid und Äthylenglykol-Na das N-[5-(4-Biphenyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]-p-chlorbenzolsulfonamid, Schmelzpunkt 213-124 ° C (aus Essigester) erhalten.

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

15

Aus Diäthyl-4-biphenylmalonat, Formamidinacetat und Natriummethylat wurde das 5-(4-Biphenyl)-4,6-(1H,5H)-pyrimidindion, Schmelzpunkt >280 ° C, und daraus mit POCl₃ das 5-(4-Biphenyl)-4,6-dichlorpyrimidin, Schmelzpunkt 144 ° C (aus Methylenchlorid und n-Hexan) erhalten.

Umsetzung dieser Verbindung mit p-Chlorphenylsulfonamid lieferte p-Chlor-N-[5-(4-biphenyl)-6-chlor-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid, Schmelzpunkt 234-235 ° C (aus Acetonitril).

20

Beispiel 76

25

In Analogie zu Beispiel 1 wurde aus p-Chlor-N-(6-chlor-5-(α,α,α -trifluor-p-tolyl)-4-pyrimidinyl)-benzolsulfonamid und Äthylenglykol-Na das p-Chlor-N-[(6-hydroxyäthoxy)-5-(α,α,α -trifluor-p-tolyl)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid, Schmelzpunkt 171-174 ° C (aus Aceton und Isopropyläther) erhalten.

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

Aus α,α,α -Trifluor-p-tolyl-malonat und Formamidinacetat wurde das 5- α,α,α -Trifluor-p-tolyl-4,6-(1H,5H)-pyrimidindion, Schmelzpunkt >280 ° C, und daraus mit POCl₃ das 4,6-Dichlor-5-(α,α,α -p-tolyl)-pyrimidin, Schmelzpunkt 94-95 ° C (aus n-Hexan) erhalten.

30

Umsetzung dieser Verbindung mit p-Chlorphenylsulfonamid lieferte p-Chlor-N-(6-chlor-5-(α,α,α -trifluor-p-tolyl)-4-pyrimidinyl)benzolsulfonamid, Schmelzpunkt 262-264 ° C (aus Acetonitril).

Beispiel 77

35

In Analogie zu Beispiel 27 wurde aus N-[5-[p-(Benzyloxy)phenyl]-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]-p-chlorbenzolsulfonamid das p-Chlor-N-[5-(p-hydroxyphenyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]-benzolsulfonamid, Schmelzpunkt 207-209 ° C (aus Acetonitril und Isopropyläther) erhalten.

Beispiel 78

40

In Analogie zu Beispiel 1 wurde aus N-[5-[p-(Benzyloxy)phenyl]-6-chlor-4-pyrimidinyl]-p-chlorbenzolsulfonamid und Äthylenglykol-Na das N-[5-[p-(Benzyloxy)phenyl]-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]-p-chlorbenzolsulfonamid, Schmelzpunkt 160-161 ° C (aus Äther) erhalten.

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

45

Aus Diäthyl-[p-(benzyloxy)phenyl]malonat und Formamidinacetat wurde das 5-[p-(Benzyloxy)phenyl]-4,6-(1H,5H)-dion, >280 ° C, und daraus mit POCl₃ das 5-[p-(Benzyloxy)phenyl]-4,6-dichlorpyrimidin, Schmelzpunkt 115-116 ° C (aus Methylenchlorid und Isopropyläther) erhalten. Umsetzung dieser Verbindung mit p-Chlorphenylsulfonamid lieferte N-[5-[p-(Benzyloxy)phenyl]-6-chlor-4-pyrimidinyl]-p-chlorbenzolsulfonamid, Schmelzpunkt 234-236 ° C (aus Essigester).

50

Beispiel 79

55

In Analogie zu Beispiel 1 wurde aus N-(6-Chlor-4-(α,α,α -trifluor-p-tolyl)-4-pyrimidinyl)- α,α,α -trifluor-p-toluolsulfonamid und Äthylenglykol-Na das N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(α,α,α -trifluor-p-tolyl)-4-pyrimidinyl]- α,α,α -trifluor-p-toluolsulfonamid, Schmelzpunkt 165-166 ° C (aus Methylenchlorid und Isopropyläther) erhalten.

Das Ausgangsmaterial wurde aus 4,6-Dichlor-5- α,α,α -p-tolyl-pyrimidin und α,α,α -Trifluor-p-tolylsulfonamid hergestellt, Schmelzpunkt >270 ° C (aus Acetonitril).

Beispiel 80

In Analogie zu Beispiel 1 wurde aus p-Chlor-N-[6-chlor-5-(2-naphthylmethyl)-4-pyrimidinyl]-benzolsulfonamid und Aethylenglykol-Na das p-Chlor-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(2-naphthylmethyl)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid, Schmelzpunkt 161 °C (aus Acetonitril und Isopropyläther) erhalten.

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

Aus Diäthyl-(2-naphthylmethyl)malonat und Formamidinacetat wurde das 5-(2-Naphthylmethyl)-4,6-(1H,5H)-pyrimidindion, Schmelzpunkt >270 °C und daraus mit POCl₃ das 4,6-Dichlor-5-(2-naphthylmethyl)-pyrimidin, Schmelzpunkt 161-162 °C (aus Methylenchlorid und Isopropyläther) erhalten.

Umsetzung dieser Verbindung mit p-Chlorphenylsulfonamid lieferte p-Chlor-N-[6-chlor-5-(2-naphthylmethyl)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid, Schmelzpunkt 197-199 °C (aus Acetonitril).

Beispiel 81

In Analogie zu Beispiel 1 wurde aus N-[5-(p-Bromphenyl)-6-chlor-4-pyrimidinyl]-p-isopropylbenzolsulfonamid und Aethylenglykol-Na das N-[5-(p-Bromphenyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]-p-isopropylbenzolsulfonamid, Schmelzpunkt 207-208 °C (aus Acetonitril und Isopropyläther) erhalten.

Das Ausgangsmaterial wurde aus 5-(p-Bromphenyl)-4,6-dichlorpyrimidin und p-Isopropylbenzolsulfonamid hergestellt, Schmelzpunkt 271-273 °C (aus Acetonitril).

Beispiel 82

In Analogie zu Beispiel 1 wurde aus N-[6-Chlor-5-(p-chlorphenyl)-4-pyrimidinyl]-p-isopropylbenzolsulfonamid und Aethylenglykol-Na das N-[5-(p-Chlorphenyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]-p-isopropylbenzolsulfonamid, Schmelzpunkt 162-164 °C (aus Acetonitril und Isopropyläther) erhalten.

Das Ausgangsmaterial wurde aus 4,6-Dichlor-5-(p-chlorphenyl)pyrimidin und p-Isopropylbenzolsulfonamid hergestellt, Schmelzpunkt 266-268 °C (aus Acetonitril).

Beispiel 83

In Analogie zu Beispiel 1 wurde aus N-(6-Chlor-5-p-tolyl-4-pyrimidinyl)-p-isopropylbenzolsulfonamid und Aethylenglykol-Na das N-[6-Hydroxyäthoxy)-5-p-tolyl-4-pyrimidinyl]-p-isopropylbenzolsulfonamid, Schmelzpunkt 142-144 °C (aus Isopropyläther) erhalten.

Mit Natriummethylat wurde daraus das Na-Salz, amorphe Substanz, hergestellt.

Das Ausgangsmaterial, N-(6-Chlor-5-p-tolyl-4-pyrimidinyl)-p-isopropylbenzolsulfonamid, Schmelzpunkt 211-213 °C (aus Acetonitril) wurde aus 4,6-Dichlor-5-p-tolylpyrimidin und p-Isopropylbenzolsulfonamid hergestellt.

Beispiel 84

In Analogie zu Beispiel 1 wurde aus p-tert-Butyl-N-(6-chlor-5-p-tolyl-4-pyrimidinyl)benzolsulfonamid und Aethylenglykol-Na das p-tert-Butyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-p-tolyl-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid, Schmelzpunkt 169-170 °C (aus Isopropyläther) und daraus mit Natriummethylat das amorphe Na-Salz erhalten.

Das Ausgangsmaterial wurde aus 4,6-Dichlor-5-p-tolylpyrimidin und p-tert-Butylbenzolsulfonamid hergestellt, Schmelzpunkt 222-224 °C (aus Acetonitril).

Beispiel 85

In Analogie zu Beispiel 1 wurde aus N-(6-Chlor-5-p-tolyl-4-pyrimidinyl)-p-(2-methoxyäthoxy)-benzolsulfonamid und Aethylenglykol-Na das N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-p-tolyl-4-pyrimidinyl]-p-(2-methoxyäthoxy)benzolsulfonamid, Schmelzpunkt 155-156 °C (aus Isopropyläther) erhalten.

Das Ausgangsmaterial wurde aus 4,6-Dichlor-5-p-tolylpyrimidin und p-(2-Methoxyäthoxy)-benzolsulfonamid hergestellt, Schmelzpunkt 172-173 °C (aus Methylenchlorid und Isopropyläther).

Beispiel 86

In Analogie zu Beispiel 1 wurde aus N-(6-Chlor-5-p-tolyl-4-pyrimidinyl)-p-(trifluormethoxy)-

benzolsulfonamid und Aethylenglykol-Na das N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-p-tolyl-4-pyrimidinyl]-p-(trifluormethoxy)benzolsulfonamid, Schmelzpunkt 147-148 °C (aus Isopropyläther) erhalten.

Das Ausgangsmaterial wurde aus 4,6-Dichlor-5-p-tolylpyrimidin und p-(Trifluormethoxy)-benzolsulfonamid hergestellt, Schmelzpunkt 205-206 °C (aus Acetonitril und Isopropyläther).

5

Beispiel 87

In Analogie zu Beispiel 1 wurde aus p-Butyl-N-(6-chlor-5-p-tolyl-4-pyrimidinyl)benzolsulfonamid und Aethylenglykol-Na das p-Butyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-p-tolyl-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid, Schmelzpunkt 136-137 °C (aus Isopropyläther) erhalten.

10

Das Ausgangsmaterial wurde aus 4,6-Dichlor-5-p-tolylpyrimidin und p-Butylbenzolsulfonamid hergestellt, Schmelzpunkt 168-169 °C (aus Acetonitril und Isopropyläther).

Beispiel 88

15

In Analogie zu Beispiel 1 wurde aus N-(6-Chlor-5-p-tolyl-4-pyrimidinyl)-2-naphthalinsulfonamid und Aethylenglykol-Na das N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-p-tolyl-4-pyrimidinyl]-2-naphthalinsulfonamid, Schmelzpunkt 161-162 °C (aus Aceton und Isopropyläther) erhalten.

Das Ausgangsmaterial wurde aus 4,6-Dichlor-5-p-tolylpyrimidin und 2-Naphthalinsulfonamid hergestellt, Schmelzpunkt 198-202 °C (aus Acetonitril).

20

Beispiel 89

In Analogie zu Beispiel 1 wurde aus N-(6-Chlor-5-p-tolyl-4-pyrimidinyl)-p-toluolsulfonamid und Aethylenglykol-Na das N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-p-tolyl-4-pyrimidinyl]-p-toluolsulfonamid, Schmelzpunkt 169-170 °C (aus Aceton und Isopropyläther) erhalten.

25

Das Ausgangsmaterial wurde aus 4,6-Dichlor-5-p-tolylpyrimidin und p-Toluolsulfonamid hergestellt, Schmelzpunkt 213-214 °C (aus Acetonitril und Isopropyläther).

Beispiel 90

In Analogie zu Beispiel 1 wurde aus N-(6-Chlor-5-p-tolyl-4-pyrimidinyl)- α,α,α -trifluor-p-toluolsulfonamid und Aethylenglykol-Na das N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-p-tolyl-4-pyrimidinyl]- α,α,α -trifluor-p-toluolsulfonamid, Schmelzpunkt 162-163 °C (aus Acetonitril und Isopropyläther) erhalten.

35

Das Ausgangsmaterial wurde aus 4,6-Dichlor-5-p-tolylpyrimidin und α,α,α -Trifluor-p-toluolsulfonamid hergestellt, Schmelzpunkt 231-233 °C (aus Acetonitril).

Beispiel 91

In Analogie zu Beispiel 1 wurde aus N-(6-Chlor-5-p-tolyl-4-pyrimidinyl)-p-fluorbenzolsulfonamid und Aethylenglykol-Na nach Chromatographie das p-Fluor-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-p-tolyl-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid, Schmelzpunkt 167-168 °C (aus Aceton und Isopropyläther) und das p-(2-Hydroxyäthoxy)-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-p-tolyl-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid, Schmelzpunkt 174-176 °C (aus Aceton und Isopropyläther) erhalten.

45

Das Ausgangsmaterial wurde aus 4,6-Dichlor-5-p-tolylpyrimidin und p-Fluorbenzolsulfonamid hergestellt, Schmelzpunkt 207-208 °C (aus Acetonitril und Isopropyläther).

Beispiel 92

In Analogie zu Beispiel 1 wurde aus N-(6-Chlor-5-p-tolyl-4-pyrimidinyl)-p-propylbenzolsulfonamid und Aethylenglykol-Na das N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-p-tolyl-4-pyrimidinyl]-p-propylbenzolsulfonamid, Schmelzpunkt 152-153 °C (aus Isopropyläther) erhalten.

50

Das Ausgangsmaterial wurde aus 4,6-Dichlor-5-p-tolylpyrimidin und p-Propylbenzolsulfonamid hergestellt, Schmelzpunkt 171-172 °C (aus Acetonitril).

55

Beispiel 93

In Analogie zu Beispiel 1 wurde aus N-(6-Chlor-5-p-tolyl-4-pyrimidinyl)-o-propylbenzolsulfonamid und

Aethylenglykol-Na das N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-p-tolyl-4-pyrimidinyl]o-propylbenzolsulfonamid, Schmelzpunkt 195-196 °C (aus Methylenchlorid und Isopropyläther) erhalten.

Das Ausgangsmaterial wurde aus 4,6-Dichlor-5-p-tolylpyrimidin und o-Propylbenzolsulfonamid hergestellt, Schmelzpunkt 150-151 °C (aus Isopropyläther).

Beispiel 94

In Analogie zu Beispiel 1 wurde aus N-(6-Chlor-5-p-tolyl-4-pyrimidinyl)-p-äthylbenzolsulfonamid und Aethylenglykol-Na das p-Aethyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-p-tolyl-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid, Schmelzpunkt 138-139 °C (aus Methylenchlorid und Isopropyläther) erhalten.

Das Ausgangsmaterial wurde aus 4,6-Dichlor-5-p-tolylpyrimidin und p-Aethylbenzolsulfonamid hergestellt, Schmelzpunkt 180-181 °C (aus Acetonitril).

Beispiel 95

In Analogie zu Beispiel 1 wurde aus N-(6-Chlor-5-p-tolyl-4-pyrimidinyl)-o-äthylbenzolsulfonamid und Aethylenglykol-Na das o-Aethyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-p-tolyl-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid, Schmelzpunkt 136-138 °C (aus Aceton und Isopropyläther) erhalten.

Das Ausgangsmaterial wurde aus 4,6-Dichlor-5-p-tolylpyrimidin und o-Aethylbenzolsulfonamid hergestellt, Schmelzpunkt 159-160 °C (aus Acetonitril und Isopropyläther).

Beispiel 96

In Analogie zu Beispiel 1 wurde aus N-(6-Chlor-5-p-tolyl-4-pyrimidinyl)-p-cyclopentylbenzolsulfonamid und Aethylenglykol-Na das p-Cyclopentyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-p-tolyl]benzolsulfonamid, Schmelzpunkt 179-181 °C (aus Aceton und Isopropyläther) erhalten.

Das Ausgangsmaterial wurde aus 4,6-Dichlor-5-p-tolylpyrimidin und p-Cyclopentylbenzolsulfonamid hergestellt, Schmelzpunkt 192-194 °C (aus Acetonitril und Isopropyläther).

Beispiel 97

In Analogie zu Beispiel 1 wurde aus N-(6-Chlor-5-p-tolyl-4-pyrimidinyl)- α,α,α -trifluor-o-toluolsulfonamid und Aethylenglykol-Na das α,α,α -Trifluor-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-p-tolyl-4-pyrimidinyl]o-toluolsulfonamid, Schmelzpunkt 166-167 °C (aus Methylenchlorid und Isopropyläther) erhalten.

Das Ausgangsmaterial wurde aus 4,6-Dichlor-5-p-tolylpyrimidin und α,α,α -Trifluor-o-toluolsulfonamid hergestellt, Schmelzpunkt 129-131 °C (aus Methylenchlorid und Isopropyläther).

Beispiel 98

In Analogie zu Beispiel 1 wurde aus N-(6-Chlor-5-p-tolyl-4-pyrimidinyl)-o-toluolsulfonamid und Aethylenglykol-Na das N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-p-tolyl-4-pyrimidinyl]o-toluolsulfonamid, Schmelzpunkt 149-150 °C (aus Essigester und Isopropyläther) erhalten.

Das Ausgangsmaterial wurde aus 4,6-Dichlor-5-p-tolylpyrimidin und o-Toluolsulfonamid hergestellt, Schmelzpunkt 198-199 °C (aus Acetonitril).

Beispiel 99

In Analogie zu Beispiel 1 wurde aus N-(6-Chlor-5-p-tolyl-4-pyrimidinyl)-2,4-xylolsulfonamid und Aethylenglykol-Na das N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-p-tolyl-4-pyrimidinyl]-2,4-xylolsulfonamid, Schmelzpunkt 158-159 °C (aus Isopropyläther) erhalten.

Das Ausgangsmaterial wurde aus 4,6-Dichlor-5-p-tolylpyrimidin und 2,4-Xylolsulfonamid hergestellt, Schmelzpunkt 233 °C (aus Acetonitril und Isopropyläther).

Beispiel 100

In Analogie zu Beispiel 1 wurde aus p-Chlor-N-[6-chlor-5-(1-naphthylmethyl)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid und Aethylenglykol-Na das p-Chlor-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(1-naphthylmethyl)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid, Schmelzpunkt 204-205 °C (aus Acetonitril und Isopropyläther) erhalten.

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

Aus Diäthyl-1-naphthylmalonat und Formamidinacetat wurde das 5-(1-Naphthylmethyl)-4,6(1H,5H)-pyrimidindion, Schmelzpunkt >270 °C, und daraus nach Trocknen unter vermindertem Druck bei 80 °C durch Umsetzung mit POCl₃ das 4,6-Dichlor-5-(1-naphthylmethyl)pyrimidin, Schmelzpunkt 111-112 °C (aus Methylchlorid und Isopropyläther) hergestellt.

Umsetzung dieser Verbindung mit p-Chlorphenylsulfonamid lieferte p-Chlor-N-[6-chlor-5-(1-naphthylmethyl)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid, Schmelzpunkt 202-203 °C (aus Acetonitril).

Beispiel 101

In Analogie zu Beispiel 1 wurde aus N-[6-Chlor-5-(p-isopropylphenyl)-4-pyrimidinyl]-p-isopropylbenzolsulfonamid und Äthylenglykol-Na das N-6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(p-isopropylphenyl)-4-pyrimidinyl]-p-isopropylbenzolsulfonamid, Schmelzpunkt 142-144 °C (aus Isopropyläther) erhalten.

Das Ausgangsmaterial wurde wie folgt hergestellt:

Aus Diäthyl-(p-isopropylphenyl)malonat und Formamidinacetat wurde das 5-(p-isopropylphenyl)-4,6-(1H,5H)-pyrimidindion, Schmelzpunkt >290 °C, und daraus durch Umsetzung mit POCl₃ das 4,6-Dichlor-5-(p-isopropylphenyl)pyrimidin, Schmelzpunkt 69-70 °C (aus n-Hexan) erhalten. Umsetzung dieser Verbindung mit p-Isopropylbenzolsulfonamid lieferte N-[6-Chlor-5-(p-isopropylphenyl)-4-pyrimidinyl]-p-isopropylbenzolsulfonamid, Schmelzpunkt 198-199 °C (aus Acetonitril und Isopropyläther).

Beispiel 102

In Analogie zu Beispiel 1 wurde aus N-[6-Chlor-5-(isopropylphenyl)-4-pyrimidinyl]-p-cyclopentylbenzolsulfonamid und Äthylenglykol-Na das p-Cyclopentyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(p-isopropylphenyl)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid, Schmelzpunkt 132 °C (Zersetzung) (aus Aceton-Isopropyläther) erhalten.

Das Ausgangsmaterial wurde aus 4,6-Dichlor-5-(p-isopropylphenyl)pyrimidin und p-Cyclopentylbenzolsulfonamid hergestellt, Schmelzpunkt 188-189 °C (aus Methylchlorid und Isopropyläther).

Beispiel 103

Aus p-t-Butyl-N-[6-chlor-5-(o-methoxybenzyl)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid und Pyridin-2-carbonsäure wird durch Erhitzen in Methylchlorid in Gegenwart von Dicyclohexylcarbodiimid das 4-t-Butyl-N-[6-[2-(pyridin-2-ylcarbonyloxy)äthoxy]-5-(2-methoxybenzyl)pyrimidin-4-yl]benzolsulfonamid erhalten.

Analog können erhalten werden 4-t-Butyl-N-[6-[2-(pyridin-3-ylcarbonyloxy)äthoxy]-5-(2-methoxybenzyl)pyrimidin-4-yl]benzolsulfonamid; 4-t-Butyl-N-[6-[2-(pyridin-4-ylcarbonyloxy)äthoxy]-5-(2-methoxybenzyl)pyrimidin-4-yl]benzolsulfonamid; 4-t-Butyl-N-[6-[2-[(3-methylisoxazol-5-yl)carbonyloxy]äthoxy]-5-(2-methoxybenzyl)pyrimidin-4-yl]benzolsulfonamid; 4-t-Butyl-N-[6-[2-(furan-2-ylcarbonyloxy)äthoxy]-5-(2-methoxybenzyl)pyrimidin-4-yl]benzolsulfonamid; 4-t-Butyl-N-[6-[2-(furan-3-ylcarbonyloxy)äthoxy]-5-(2-methoxybenzyl)pyrimidin-4-yl]benzolsulfonamid; 4-t-Butyl-N-[6-[2-(thiophen-2-ylcarbonyl)äthoxy]-5-(2-methoxybenzyl)pyrimidin-4-yl]benzolsulfonamid; 4-t-Butyl-N-[6-[2-(thiophen-3-ylcarbonyl)äthoxy]-5-(2-methoxybenzyl)pyrimidin-4-yl]benzolsulfonamid.

Beispiel 104

Aus Diäthyl p-tolylmalonat und 2-Pyrimidincarboximidamid erhält man das (R,S)-5-(4-Methyl-phenyl)-2-(pyrimidin-2-yl)-1,4,5,6-tetrahydro-pyrimidin-4,6-dion und daraus mit POCl₃ das 4,6-Dichlor-5-(4-methyl-phenyl)-2,2'-bipyrimidinyl, Schmelzpunkt 214-215 °C (aus Toluol-Hexan).

Umsetzung dieser Verbindung mit 4-tert-Butylphenylsulfonamid-Kalium liefert 4-tert-Butyl-N-[6-chlor-5-(4-methyl-phenyl)-2,2'-bipyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid-Kalium, aus dem mit Natriumglykolat das 4-tert-Butyl-N-[6-(2-hydroxy-äthoxy)-5-(4-methyl-phenyl)-2,2'-dipyrimidin-4-yl]-benzolsulfonamid erhalten wird.

Beispiel A

Tabletten enthaltend die folgenden Bestandteile können in herkömmlicher Weise hergestellt werden:

EP 0 510 526 A1

| Bestandteile | pro Tablette |
|-------------------------|-----------------|
| Verbindung der Formel I | 10,0 - 100,0 mg |
| Lactose | 125,0 mg |
| Maisstärke | 75,0 mg |
| Talk | 4,0 mg |
| Magnesiumstearat | 1,0 mg |

und Isopropyläther).

Beispiel B

Kapseln enthaltend die folgenden Bestandteile können in herkömmlicher Weise hergestellt werden:

| Bestandteile | pro Kapsel |
|-------------------------|------------|
| Verbindung der Formel I | 25,0 mg |
| Lactose | 150,0 mg |
| Maisstärke | 20,0 mg |
| Talk | 5,0 mg |

Beispiel C

Injektionslösungen können folgende Zusammensetzung aufweisen:

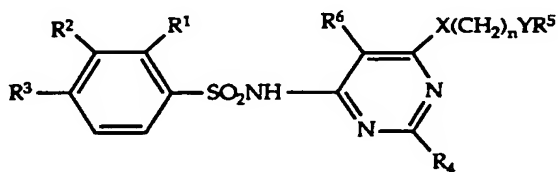
| | |
|-------------------------------|-----------|
| Verbindung der Formel I | 3,0 mg |
| Gelatine | 150,0 mg |
| Phenol | 4,7 mg |
| Wasser für Injektionslösungen | ad 1,0 ml |

Beispiel D

In 3,5 ml Myglyol 812 und 0,08 g Benzylalkohol werden 500 mg Verbindung der Formel I suspendiert. Diese Suspension wird in einen Behälter mit Dosierventil eingefüllt. Es werden 5,0 g Freon 12 unter Druck durch das Ventil in den Behälter abgefüllt. Durch Schütteln wird das Freon in der Myglyol-Benzylalkoholmischung gelöst. Dieser Spraybehälter enthält ca. 100 Einzeldosen, die einzeln appliziert werden können.

Patentansprüche

1. Verwendung von Verbindungen der Formel

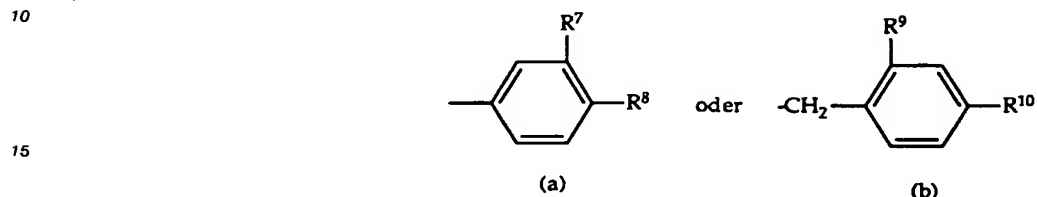


I

worin

- R¹ Wasserstoff, nieder-Alkyl, nieder-Alkoxy, nieder-Alkylthio, Halogen oder Trifluormethyl;
R² Wasserstoff, Halogen, nieder-Alkoxy, Hydroxy-nieder-alkoxy oder Trifluormethyl;
R³ Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Alkylthio, Cycloalkyl, Hydroxynieder-alkyl, Hydroxy-

- nieder-alkoxy, Hydroximino-nieder-alkyl, nieder-Alkenyl, Oxo-nieder-alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, nieder-Alkoxy, nieder-Alkoxy-nieder-alkoxy oder Arylnieder-alkoxy;
- 5 R^2 und R^3 zusammen Butadienyl;
 R^4 Wasserstoff, nieder-Alkyl, Aryl oder Heteroaryl;
 R^5 Wasserstoff, nieder-Alkanoyl, Benzoyl, Heterocycl-carbonyl oder Tetrahydropyran-2-yl;
 R^6 einen Rest der Formel



- 20 R^7 Wasserstoff, nieder-Alkoxy oder Nitro;
 R^8 Wasserstoff, Halogen, nieder-Alkyl, nieder-Alkoxy, nieder-Alkylthio, Nitro, Hydroxy, Amino oder Trifluormethyl;
 R^7 und R^8 zusammen Butadienyl;
 R^9 Wasserstoff, Halogen, nieder-Alkyl, nieder-Alkoxy, nieder-Alkylthio, oder Trifluormethyl;
25 R^{10} Wasserstoff, Halogen, nieder-Alkyl, nieder-Alkoxy oder nieder-Alkylthio;
X und Y unabhängig voneinander O, S oder NH; und
n 2,3 oder 4 bedeuten;

und Salze davon als Wirkstoffe bei der Herstellung von Heilmitteln zur Behandlung von Kreislauferkrankungen, insbesondere Hypertonie, Ischämie, Vasospasmen und Angina pectoris.

- 30 2. Verwendung gemäss Anspruch 1 von Verbindungen der Formel I, und Salzen davon, in denen R^4 Wasserstoff, nieder-Alkyl oder Aryl ist und die übrigen Symbole die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben.
- 35 3. Verbindungen der Formel I von Anspruch 1 und Salze davon, worin R^6 einen Rest der Formel



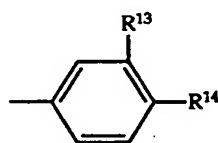
darstellt, und R^{11} Halogen, nieder-Alkoxy, nieder-Alkylthio oder Trifluormethyl; und R^{12} Wasserstoff oder nieder-Alkoxy bedeuten und R^1 - R^5 , X, Y und n die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben.

- 50 4. Verbindungen der Formel I und Salze davon, in denen R^4 Wasserstoff, nieder-Alkyl oder Aryl ist und die übrigen Symbole die in Anspruch 3 angegebene Bedeutung haben.
5. Die Verbindungen
- 55 N-[5-(2,6-Dimethoxybenzyl)-6-(3-hydroxypropyl)-4-pyrimidinyl]-p-vinylbenzolsulfonamid,
 α,α,α -Trifluor-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-6-[o-(trifluormethyl)benzyl]pyrimidinyl]-p-toluolsulfonamid,
N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-[o-(trifluormethyl)benzyl]-4-pyrimidinyl]-p-methoxybenzolsulfonamid,
p-Chlor-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-[o-(trifluormethyl)benzyl]-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid,

- N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxybenzyl)-4-pyrimidinyl]-p-vinylbenzolsulfonamid,
 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-[o-(trifluormethyl)benzyl]-4-pyrimidinyl]-p-(methylthio)benzolsulfonamid,
 N-[5-(2,4-Dimethoxybenzyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]-p-isopropylbenzolsulfonamid,
 rac-N-[5-(o-Methoxybenzyl)-6-[2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]äthoxy]-4-pyrimidinyl]-p-
 5 vinylbenzolsulfonamid,
 rac-p-[[5-(o-Methoxybenzyl)-6-[2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]äthoxy]-4-pyrimidinyl]sulfamoyl]-
 benzaldehyd,
 p-[(RS)-1-Hydroxyäthyl]-N-[5-(o-methoxybenzyl)-6-[2-[(RS)-tetrahydro-2H-pyran-2-yl]oxy]äthoxy]-4-
 pyrimidinyl]benzolsulfonamid,
 10 rac- α -Hydroxy-N-[5-(o-methoxybenzyl)-6-[2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]äthoxy]-4-pyrimidinyl]-p-
 toluolsulfonamid,
 rac- α -[(E/Z)-Hydroxyimino-N-[5-(o-methoxybenzyl)-6-[2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]äthoxy]-4-
 pyrimidinyl]-p-toluolsulfonamid,
 rac-N-6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxybenzyl)-p-(1-hydroxyäthyl)benzolsulfonamid,
 15 α -[(E/Z)-Hydroxyimino]-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxybenzyl)-4-pyrimidinyl]-p-
 toluolsulfonamid,
 p-[[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxybenzyl)-4-pyrimidinyl]sulfamoyl]benzaldehyd,
 2-[[5-(o-Methoxybenzyl)-6-[(p-vinylphenyl)sulfamoyl]-4-pyrimidinyl]oxy]äthylacetat,
 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxybenzyl)-4-pyrimidinyl]-p-methoxybenzolsulfonamid,
 20 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(o-chlorbenzyl)-4-pyrimidinyl]-p-toluolsulfonamid,
 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxybenzyl)-4-pyrimidinyl]-p-methylthiobenzolsulfonamid,
 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxybenzyl)-4-pyrimidinyl]- α,α,α -trifluor-p-toluolsulfonamid,
 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxybenzyl)-4-pyrimidinyl]-p-isopropylbenzolsulfonamid,
 p-t-Butyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxybenzyl)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid,
 25 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(o-chlorbenzyl)-4-pyrimidinyl]-p-isopropylbenzolsulfonamid,
 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(o-methylthiobenzyl)-4-pyrimidinyl]-p-isopropylbenzolsulfonamid,
 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(o-chlorbenzyl)-4-pyrimidinyl]-p-isobutylbenzolsulfonamid,
 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(o-chlorbenzyl)-4-pyrimidinyl]-p-cyclohexylbenzolsulfonamid,
 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(o-chlorbenzyl)-4-pyrimidinyl]-p-isopentylbenzolsulfonamid,
 30 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxybenzyl)-4-pyrimidinyl]-p-isopropylthiobenzolsulfonamid.

6. Verbindungen der Formel I von Anspruch 1, worin R⁵ einen Rest der Formel

35



40

(d)

45 darstellt, und R¹³ Wasserstoff, nieder-Alkoxy oder Nitro; und R¹⁴ Wasserstoff, Halogen, nieder-Alkyl; nieder-Alkoxy, nieder-Alkylthio oder Nitro bedeuten, oder R¹³ und R¹⁴ gemeinsam Butadienyl bedeuten, und R¹-R⁵, X, Y und n die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben.

7. Verbindungen der Formel I und Salze davon, in denen R⁴ Wasserstoff, nieder-Alkyl oder Aryl ist und die übrigen Symbole die in Anspruch 6 angegebene Bedeutung haben.

50

8. Die Verbindungen

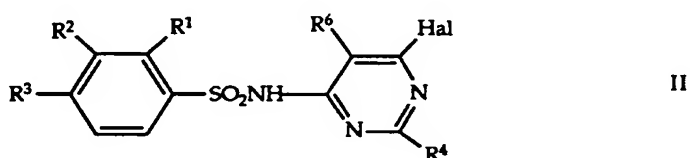
- N-[5-(p-Chlorphenyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]- α,α,α -trifluor-p-toluolsulfonamid,
 N-[5-(p-Chlorphenyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]-p-(trifluormethoxy)benzolsulfonamid,
 55 p-Chlor-N-[5-(m-chlorphenyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid,
 p-Chlor-N-[5-(p-fluorphenyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid,
 N-[5-(p-Chlorphenyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]-p-fluorbenzolsulfonamid,
 o-Chlor-N-[5-(p-chlorphenyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid,

- p-Chlor-N-[5-(3,4-dimethoxyphenyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid,
 3,4-Dichlor-N-[5-(p-chlorphenyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid,
 N-5-(p-Chlorphenyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl- α,α,α' -hexafluor-3,5-xyloisulfonamid,
 3-Chlor-N-[5-(p-chlorphenyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]-4-(2-hydroxyäthoxy)-
 5 benzolsulfonamid,
 p-Chlor-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(p-nitrophenyl)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid,
 p-Butoxy-N-[5-(p-chlorphenyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid,
 N-[5-(p-Chlorphenyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]-3,4-dimethoxybenzolsulfonamid,
 2-Chlor-N-[5-(p-chlorphenyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]- α,α,α' -trifluor-p-toluolsulfonamid,
 10 6-Chlor-N-[5-(p-chlorphenyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]- α,α,α' -trifluor-m-toluolsulfonamid,
 2,3,4-Trichlor-N-[(5-chlorphenyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid,
 m-Chlor-N-(p-chlorphenyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid,
 2,4-Dichlor-N-[5-(p-chlorphenyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid,
 N-5-(p-Chlorphenyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)- α,α,α' -trifluor-m-toluolsulfonamid,
 15 N-5-(p-Chlorphenyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]- α,α,α' -trifluor-o-toluolsulfonamid,
 N-[5-(p-Chlorphenyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]-2-naphthalinsulfonamid,
 p-Chlor-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(m-nitrophenyl)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid,
 α,α,α' -Trifluor-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(m-nitrophenyl)-4-pyrimidinyl]-p-toluolsulfonamid,
 p-(Benzyloxy)-N-[5-(p-chlorphenyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid,
 20 N-[5-(p-Chlorphenyl)-4-pyrimidinyl]-p-hydroxybenzolsulfonamid,
 N-[5-(p-Chlorphenyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]-p-(2-methoxyäthoxy)benzolsulfonamid,
 N-[5-(p-Bromphenyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]-p-chlorbenzolsulfonamid,
 p-Chlor-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-p-tolyl-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid,
 N-[5-(p-Chlorphenyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]- α,α,α' -trifluor-p-toluolsulfonamid-
 25 Natriumsalz,
 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(p-methoxyphenyl)-4-pyrimidinyl]-p-toluolsulfonamid,
 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(p-methoxyphenyl)-4-pyrimidinyl]-p-methoxybenzolsulfonamid,
 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(p-methoxyphenyl)-4-pyrimidinyl]-p-(methylthio)benzolsulfonamid,
 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(p-methoxyphenyl)-2-methyl-4-pyrimidinyl]-p-methoxybenzolsulfonamid,
 30 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(p-methoxyphenyl)-4-pyrimidinyl]-p-isopropylbenzolsulfonamid,
 p-t-Butyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(p-methoxyphenyl)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid,
 rac-p-sek-Butyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(p-methoxyphenyl)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid,
 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-[p-(methylthio)phenyl]-4-pyrimidinyl]-p-isopropylbenzolsulfonamid,
 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-[p-(methylthio)phenyl]-4-pyrimidinyl]- α,α,α' -trifluor-p-toluolsulfonamid,
 35 p-Chlor-N-[5-(p-chlorphenyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)-2-methyl-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid,
 p-Chlor-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(p-nitrophenyl)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid,
 N-[5-(p-Aminophenyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]-p-chlorbenzolsulfonamid-hydrochlorid,
 N-[5-(4-Biphenyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]-p-chlorbenzolsulfonamid,
 p-Chlor-N-[(6-hydroxyäthoxy)-5-(α,α,α' -trifluor-p-tolyl)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid,
 40 p-Chlor-N-[5-(p-hydroxyphenyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid,
 N-[5-[p-(Benzyloxy)phenyl]-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]-p-chlorbenzolsulfonamid,
 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(α,α,α' -trifluor-p-tolyl)-4-pyrimidinyl]- α,α,α' -trifluor-p-toluolsulfonamid,
 N-[5-(p-Chlorphenyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]-p-isopropylbenzolsulfonamid,
 N-[6-Hydroxyäthoxy)-5-p-tolyl-4-pyrimidinyl]-p-isopropylbenzolsulfonamid,
 45 p-tert-Butyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-p-tolyl-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid,
 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-p-tolyl-4-pyrimidinyl]-p-(2-methoxyäthoxy)benzolsulfonamid,
 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-p-tolyl-4-pyrimidinyl]-p-(trifluormethoxy)benzolsulfonamid,
 p-Butyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-p-tolyl-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid,
 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-p-tolyl-4-pyrimidinyl]-2-naphthalinsulfonamid,
 50 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-p-tolyl-4-pyrimidinyl]-p-toluolsulfonamid,
 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-p-tolyl-4-pyrimidinyl]- α,α,α' -trifluor-p-toluolsulfonamid,
 p-(2-Hydroxyäthoxy)-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-p-tolyl-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid,
 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-p-tolyl-4-pyrimidinyl]-p-propylbenzolsulfonamid,
 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-p-tolyl-4-pyrimidinyl]-o-propylbenzolsulfonamid,
 55 p-Aethyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-p-tolyl-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid,
 o-Aethyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-p-tolyl-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid,
 p-Cyclopentyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-p-tolyl]benzolsulfonamid,
 α,α,α' -Trifluor-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-p-tolyl-4-pyrimidinyl]-o-toluolsulfonamid,

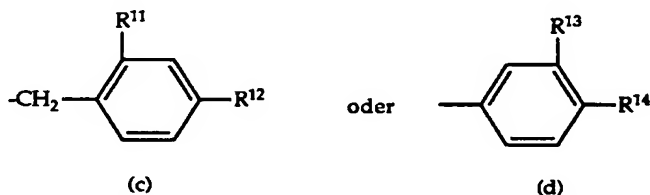
N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-p-tolyl-4-pyrimidinyl]-o-toluolsulfonamid,
 p-Chlor-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(1-naphthylmethyl)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid,
 N-6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(p-isopropylphenyl)-4-pyrimidinyl]-isopropylbenzolsulfonamid,
 p-Cyclopentyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(p-isopropylphenyl)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid,
 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(α,α,α -trifluor-p-tolyl)-4-pyrimidinyl]-p-isopropylbenzolsulfonamid,
 N-[5-(p-Bromphenyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]-p-isopropylbenzolsulfonamid,
 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(p-äthylphenyl)-4-pyrimidinyl]-p-isopropylbenzolsulfonamid,
 p-Cyclopentyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(p-äthylphenyl)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid.

9. Die Verbindungen der Ansprüche 3-8 zur Verwendung als Heilmittel.

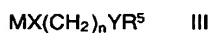
10. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen von Anspruch 3-8, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel



worin R^1 , R^2 , R^3 und R^4 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, Hal Halogen und R^6 einen Rest



darstellt, und R^{11} , R^{12} , R^{13} und R^{14} die in den Ansprüchen 3 und 6 angegebene Bedeutung haben, mit einer Verbindung der Formel

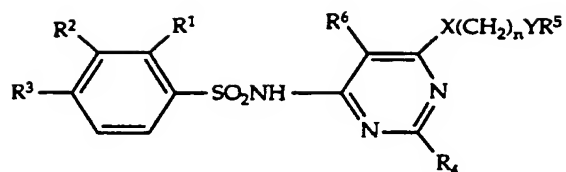


worin X, Y, n und R^5 die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, und M ein Alkalimetall darstellt, umsetzt und gegebenenfalls in der erhaltenen Verbindung der Formel I anwesende Substituenten abwandelt und/oder die erhaltene Verbindung der Formel I in ein Salz überführt.

11. Pharmazeutische Präparate, enthaltend eine Verbindung der Ansprüche 3-8 und übliche pharmazeutische Hilfsstoffe.

Patentansprüche für folgende Vertragsstaaten : GR, ES

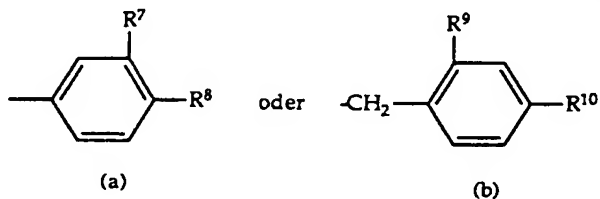
1. Verwendung von Verbindungen der Formel



I

worin

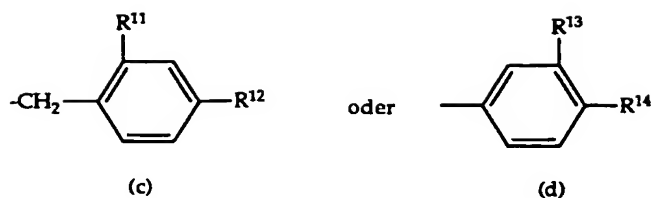
- R¹ Wasserstoff, nieder-Alkyl, nieder-Alkoxy, nieder-Alkylthio, Halogen oder Trifluormethyl;
 R² Wasserstoff, Halogen, nieder-Alkoxy, Hydroxy-nieder-alkoxy oder Trifluormethyl;
 R³ Wasserstoff, Hydroxy, Halogen, Alkylthio, Cycloalkyl, Hydroxynieder-alkyl, Hydroxy-nieder-alkoxy, Hydroximino-nieder-alkyl, nieder-Alkenyl, Oxo-nieder-alkyl, Trifluormethyl, Trifluormethoxy, nieder-Alkoxy, nieder-Alkoxy-nieder-alkoxy oder Arylnieder-alkoxy;
 R² und R³ zusammen Butadienyl;
 R⁴ Wasserstoff, nieder-Alkyl, Aryl oder Heteroaryl;
 R⁵ Wasserstoff, nieder-Alkanoyl, Benzoyl, Heterocyclcarbonyl oder Tetrahydropyran-2-yl;
 R⁶ einen Rest der Formel



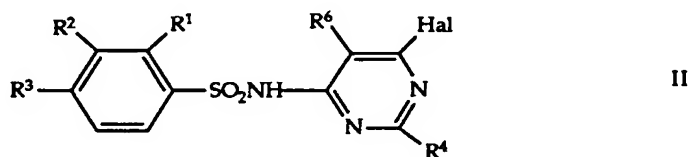
- R⁷ Wasserstoff, nieder-Alkoxy oder Nitro;
 R⁸ Wasserstoff, Halogen, nieder-Alkyl, nieder-Alkoxy, nieder-Alkylthio, Nitro, Hydroxy, Amino oder Trifluormethyl;
 R⁷ und R⁸ zusammen Butadienyl;
 R⁹ Wasserstoff, Halogen, nieder-Alkyl, nieder-Alkoxy, nieder-Alkylthio, oder Trifluormethyl;
 R¹⁰ Wasserstoff, Halogen, nieder-Alkyl, nieder-Alkoxy oder nieder-Alkylthio;
 X und Y unabhängig voneinander O, S oder NH; und
 n 2, 3 oder 4 bedeuten;

und Salze davon als Wirkstoffe bei der Herstellung von Heilmitteln zur Behandlung von Kreislauferkrankungen, insbesondere Hypertonie, Ischämie, Vasospasmen und Angina pectoris.

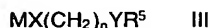
2. Verwendung gemäss Anspruch 1 von Verbindungen der Formel I, und Salzen davon, in denen R⁴ Wasserstoff, nieder-Alkyl oder Aryl ist und die übrigen Symbole die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben.
3. Verfahren zur Herstellung der Verbindungen der Formel I von Anspruch 1 und Salzen davon, worin R⁵ einen Rest der Formel



10 darstellt, und R¹¹ Halogen, nieder-Alkoxy, nieder-Alkylthio oder Trifluormethyl; R¹² Wasserstoff oder nieder-Alkoxy bedeuten; R¹³ Wasserstoff, nieder-Alkoxy oder Nitro; und R¹⁴ Wasserstoff, Halogen, nieder-Alkyl; nieder-Alkoxy, nieder-Alkylthio oder Nitro bedeuten, oder R¹³ und R¹⁴ gemeinsam Butadienyl bedeuten und R¹-R⁵, X, Y und n die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel



25 worin R¹, R², R³ und R⁴ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, Hal Halogen und R⁶ einen Rest (c) oder (d) darstellt, mit einer Verbindung der Formel



worin X, Y, n und R⁵ die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, und M ein Alkalimetall darstellt,

35 umsetzt und gegebenenfalls in der erhaltenen Verbindung der Formel I anwesende Substituenten abwandelt und/oder die erhaltene Verbindung der Formel I in ein Salz überführt.

4. Verfahren nach Anspruch 3 zur Herstellung von Verbindungen der Formel I und Salzen davon, in denen R⁴ Wasserstoff, nieder-Alkyl oder Aryl ist und die übrigen Symbole die in Anspruch 3 angegebene Bedeutung haben.

5. Verfahren nach Anspruch 3 oder 4 zur Herstellung von Verbindungen der Formel I und Salzen davon, in denen R⁶ einen Rest der Formel (c) darstellt.

45 6. Verfahren nach Anspruch 5 zur Herstellung der Verbindungen

N-[5-(2,6-Dimethoxybenzyl)-6-(3-hydroxypropyl)-4-pyrimidinyl]-p-vinylbenzolsulfonamid,
 α,α,α -Trifluor-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-6-[o-(trifluormethyl)benzyl]pyrimidinyl]-p-toluolsulfonamid,
 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-[o-(trifluormethyl)benzyl]-4-pyrimidinyl]-p-methoxybenzolsulfonamid,
 p-Chlor-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-[o-(trifluormethyl)benzyl]-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid,
 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxybenzyl)-4-pyrimidinyl]-p-vinylbenzolsulfonamid,
 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-[o-(trifluormethyl)benzyl]-4-pyrimidinyl]-p-(methylthio)benzolsulfonamid,
 N-[5-(2,4-Dimethoxybenzyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]-p-isopropylbenzolsulfonamid,
 rac-N-[5(o-Methoxybenzyl)-6-[2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]äthoxy]-4-pyrimidinyl]-p-
 vinylbenzolsulfonamid,
 rac-p-[[5-(o-Methoxybenzyl)-6-[2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]äthoxy]-4-pyrimidinyl]sulfamoyl]-
 benzaldehyd,
 p-[(RS)-1-Hydroxyäthyl]-N-[5-(o-methoxybenzyl)-6-[2-[(RS)-tetrahydro-2H-pyran-2-yl]oxy]äthoxy]-4-

pyrimidinyl]benzolsulfonamid,

rac- α -Hydroxy-N-[5-(o-methoxybenzyl)-6-[2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]äthoxy]-4-pyrimidinyl]-p-toluolsulfonamid,

rac- α -[(E/Z)-Hydroxyimino-N-[5-(o-methoxybenzyl)-6-[2-[(tetrahydro-2H-pyran-2-yl)oxy]äthoxy]-4-pyrimidinyl]-p-toluolsulfonamid,

rac-N-6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxybenzyl)-p-(1-hydroxyäthyl)benzolsulfonamid,

α -(E/Z)-Hydroxyimino-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxybenzyl)-4-pyrimidinyl]-p-toluolsulfonamid,

p-[[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxybenzyl)-4-pyrimidinyl]sulfamoyl]benzaldehyd,

2-[[5-(o-Methoxybenzyl)-6-[(p-vinylphenyl)sulfamoyl]-4-pyrimidinyl]oxy]äthylacetat,

N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxybenzyl)-4-pyrimidinyl]-p-methoxybenzolsulfonamid,

N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(o-chlorbenzyl)-4-pyrimidinyl]-p-toluolsulfonamid,

N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxybenzyl)-4-pyrimidinyl]-p-methylthiobenzolsulfonamid,

N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxybenzyl)-4-pyrimidinyl]- α,α,α -trifluor-p-toluolsulfonamid,

N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxybenzyl)-4-pyrimidinyl]-p-isopropylbenzolsulfonamid,

p-t-Butyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxybenzyl)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid,

N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(o-chlorbenzyl)-4-pyrimidinyl]-p-isopropylbenzolsulfonamid,

N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(o-methylthiobenzyl)-4-pyrimidinyl]-p-isopropylbenzolsulfonamid,

N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(o-chlorbenzyl)-4-pyrimidinyl]-p-isobutylbenzolsulfonamid,

N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(o-chlorbenzyl)-4-pyrimidinyl]-p-cyclohexylbenzolsulfonamid,

N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(o-chlorbenzyl)-4-pyrimidinyl]-p-isopentylbenzolsulfonamid,

N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(o-methoxybenzyl)-4-pyrimidinyl]-p-isopropylthiobenzolsulfonamid.

7. Verfahren nach Anspruch 3 oder 4 zur Herstellung der Verbindungen der Formel I von Anspruch 1, worin R⁶ einen Rest der formel (d) darstellt.

8. Verfahren nach Anspruch 7 zur Herstellung der Verbindungen

N-[5-(p-Chlorphenyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]- α,α,α -trifluor-p-toluolsulfonamid,

N-[5-(p-Chlorphenyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]-p-(trifluormethoxy)benzolsulfonamid,

p-Chlor-N-[5-(m-chlorphenyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid,

p-Chlor-N-[5-(p-fluorphenyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid,

N-[5-(p-Chlorphenyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]-p-fluorbenzolsulfonamid,

o-Chlor-N-[5-(p-chlorphenyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid,

p-Chlor-N-[5-(3,4-dimethoxyphenyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid,

3,4-Dichlor-N-[5-(p-chlorphenyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid,

N-5-(p-Chlorphenyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]- $\alpha,\alpha,\alpha,\alpha',\alpha'$ -hexafluor-3,5-xylolsulfonamid,

3-Chlor-N-[5-(p-chlorphenyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]-4-(2-hydroxyäthoxy)-benzolsulfonamid,

p-Chlor-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(p-nitrophenyl)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid,

p-Butoxy-N-[5-(p-chlorphenyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid,

N-[5-(p-Chlorphenyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]-3,4-dimethoxybenzolsulfonamid,

2-Chlor-N-[5-(p-chlorphenyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]- α,α,α -trifluor-p-toluolsulfonamid,

6-Chlor-N-[5-(p-chlorphenyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]- α,α,α -trifluor-m-toluolsulfonamid,

2,3,4-Trichlor-N-[5-(p-chlorphenyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid,

m-Chlor-N-[5-(p-chlorphenyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid,

2,4-Dichlor-N-[5-(p-chlorphenyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid,

N-5-(p-Chlorphenyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)- α,α,α -trifluor-m-toluolsulfonamid,

N-5-(p-Chlorphenyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]- α,α,α -trifluor-o-toluolsulfonamid,

N-[5-(p-Chlorphenyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]-2-naphthalinsulfonamid,

p-Chlor-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(m-nitrophenyl)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid,

α,α,α -Trifluor-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(m-nitrophenyl)-4-pyrimidinyl]-p-toluolsulfonamid,

p-(Benzyloxy)-N-[5-(p-chlorphenyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid.

N-[5-(p-Chlorphenyl)-4-pyrimidinyl]-p-hydroxybenzolsulfonamid,

N-[5-(p-Chlorphenyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]-p-(2-methoxyäthoxy)benzolsulfonamid,

N-[5-(p-Bromphenyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]-p-chlorbenzolsulfonamid,

p-Chlor-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-p-tolyl-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid,

N-[5-(p-Chlorphenyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]- α,α,α -trifluor-p-toluolsulfonamid-

Natriumsalz,

- 5 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(p-methoxyphenyl)-4-pyrimidinyl]-p-toluolsulfonamid,
 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(p-methoxyphenyl)-4-pyrimidinyl]-p-methoxybenzolsulfonamid,
 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(p-methoxyphenyl)-4-pyrimidinyl]-p-(methylthio)benzolsulfonamid,
 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(p-methoxyphenyl)-2-methyl-4-pyrimidinyl]-p-methoxybenzolsulfonamid,
 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(p-methoxyphenyl)-4-pyrimidinyl]-p-isopropylbenzolsulfonamid,
 P-t-Butyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(p-methoxyphenyl)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid,
 rac-p-sek-Butyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(p-methoxyphenyl)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid,
 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-[p-(methylthio)phenyl]-4-pyrimidinyl]-p-isopropylbenzolsulfonamid,
 10 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-[p-(methylthio)phenyl]-4-pyrimidinyl]- α,α,α -trifluor-p-toluolsulfonamid,
 p-Chlor-N-[5-(p-chlorphenyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)-2-methyl-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid,
 p-Chlor-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(p-nitrophenyl)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid,
 N-[5-(p-Aminophenyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]-p-chlorbenzolsulfonamid-hydrochlorid,
 N-[5-(4-Biphenyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]-p-chlorbenzolsulfonamid,
 15 p-Chlor-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(α,α,α -trifluor-p-tolyl)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid,
 p-Chlor-N-[5-(p-hydroxyphenyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid,
 N-[5-[p-(Benzyloxy)phenyl]-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]-p-chlorbenzolsulfonamid,
 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(α,α,α -trifluor-p-tolyl)-4-pyrimidinyl]- α,α,α -trifluor-p-toluolsulfonamid,
 N-[5-(p-Chlorphenyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]-p-isopropylbenzolsulfonamid,
 20 N-[6-Hydroxyäthoxy)-5-p-tolyl-4-pyrimidinyl]-p-isopropylbenzolsulfonamid,
 p-tert-Butyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-p-tolyl-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid,
 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-p-tolyl-4-pyrimidinyl]-p-(2-methoxyäthoxy)benzolsulfonamid,
 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-p-tolyl-4-pyrimidinyl]-p-(trifluormethoxy)benzolsulfonamid,
 p-Butyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-p-tolyl-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid,
 25 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-p-tolyl-4-pyrimidinyl]-2-naphthalinsulfonamid,
 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-p-tolyl-4-pyrimidinyl]-p-toluolsulfonamid,
 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-p-tolyl-4-pyrimidinyl]- α,α,α -trifluor-p-toluolsulfonamid,
 p-(2-Hydroxyäthoxy)-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-p-tolyl-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid,
 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-p-tolyl-4-pyrimidinyl]-p-propylbenzolsulfonamid,
 30 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-p-tolyl-4-pyrimidinyl]-o-propylbenzolsulfonamid,
 p-Aethyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-p-tolyl-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid,
 o-Aethyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-p-tolyl-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid,
 p-Cyclopentyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-p-tolyl]benzolsulfonamid,
 α,α,α -Trifluor-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-p-tolyl-4-pyrimidinyl]-o-toluolsulfonamid,
 35 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-p-tolyl-4-pyrimidinyl]-o-toluolsulfonamid,
 p-Chlor-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(1-naphthylmethyl)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid,
 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(p-isopropylphenyl)-4-pyrimidinyl]-p-isopropylbenzolsulfonamid,
 p-Cyclopentyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(p-isopropylphenyl)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid,
 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(α,α,α -trifluor-p-tolyl)-4-pyrimidinyl]-p-isopropylbenzolsulfonamid,
 40 N-[5-(p-Bromphenyl)-6-(2-hydroxyäthoxy)-4-pyrimidinyl]-p-isopropylbenzolsulfonamid,
 N-[6-(2-Hydroxyäthoxy)-5-(p-äthylphenyl)-4-pyrimidinyl]-p-isopropylbenzolsulfonamid,
 p-Cyclopentyl-N-[6-(2-hydroxyäthoxy)-5-(p-äthylphenyl)-4-pyrimidinyl]benzolsulfonamid.

9. Verfahren zur Herstellung pharmazeutischer Präparate, dadurch gekennzeichnet, dass man eine Verbindung der Formel I, in denen R⁶ (c) oder (d) mit der in Anspruch 3 angegebenen Bedeutung ist und die übrigen Symbole die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, oder Salze davon mit üblichen pharmazeutischen Hilfs- und Trägerstoffen vermischt und in eine zur therapeutischen Anwendung geeignete Form bringt.



Europäisches
Patentamt

EUROPÄISCHER RECHERCHENBERICHT

Nummer der Anmeldung

EP 92 10 6602

| EINSCHLÄGIGE DOKUMENTE | | | |
|---|--|---|--|
| Kategorie | Kennzeichnung des Dokuments mit Angabe, soweit erforderlich, der maßgeblichen Teile | Betrifft Anspruch | KLASSIFIKATION DER ANMELDUNG (Int. Cl.5) |
| D,A | DE-A-1 545 944 (HOFFMAN LA ROCHE) * Seite 1 - Seite 13; Beispiel 5 * | 1,6,9-11 | C07D239/46 C07D239/42 C07D405/12 A61K31/505 |
| A | CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 88, 1978, Columbus, Ohio, US; abstract no. 121105P. L. A. GRYGORIAN ET AL.: 'DERIVATIVES OF ARENESULFONIC ACIDS. IX. SYNTHESIS OF 4-SULFAMIDO-5-(P-ALKOXYBENZYL)PYRIMIDINES.' Seite 540 ; Spalte 2 ; * Zusammenfassung * & KHIM. PHARM. ZH. Bd. 12, Nr. 1, 1978, USSR Seiten 64 - 68; | 1,3,9-11 | |
| | | | RECHERCHIERTE SACHGEBIETE (Int. Cl.5) |
| | | | C07D |
| Der vorliegende Recherchenbericht wurde für alle Patentansprüche erstellt | | | |
| Recherchenort DEN HAAG | | Abschlußdatum der Recherche 25 JUNI 1992 | Prüfer FRANCOIS J. C. |
| KATEGORIE DER GENANNTEN DOKUMENTE | | T : der Erfindung zugrunde liegende Theorien oder Grundsätze E : älteres Patentdokument, das jedoch erst am oder nach dem Anmeldedatum veröffentlicht worden ist D : in der Anmeldung angeführtes Dokument L : aus andern Gründen angeführtes Dokument ----- & : Mitglied der gleichen Patentfamilie, übereinstimmendes Dokument | |
| X : von besonderer Bedeutung allein betrachtet Y : von besonderer Bedeutung in Verbindung mit einer anderen Veröffentlichung derselben Kategorie A : technologischer Hintergrund O : mündliche Offenbarung P : Zwischenliteratur | | | |